

Use of opioid analgesia in the treatment of cancer pain:evidence-based recommendations from the EAPC

Lancet Oncol 2012 Vol. 13 e58-68

【導入】

栄養は、がん患者と家族の心理社会的な苦痛や QOL の低下に影響し、重要である。そして悪液質は、がんサバイバルの減少と化学療法への反応低下に対する独立したリスクファクターである。

The Cachexia Working Group は、「悪液質は、筋肉の損失や脂肪の消失を伴わない、基礎疾患による複雑なメタボリックシンドロームである。」と定義している。悪液質の定義のコンセンサス開発は、アウトカム測定と将来の介入研究の挿入ポイントの基準化にとって重要である。

明らかでないこと；

- * がんの悪液質に見られる症状が果たす役割
- * ビタミンやエンドクリン欠乏のような代謝異常の役割は不明確である。

明らかなこと；

吐き気や抑うつ、痛みといった S-NIS（栄養から派生する症状）は、

- * カロリーを摂取すること、欠乏している要素を加えることで減少できる。
- * 代謝異常改善の可能性は、ラポテスト；TSH、ビタミン B12、テストステロン、コルチゾール測定や食欲低下の有無または、Lean Body Mass(徐脂肪体重)測定で容易に明らかにできる。
- * 化学療法を受けている患者のプロスペクティブスタディでは、多くの S-NIS が QOL 低下に関連していた。なかでも頭頸部がん患者では、複数の S-NIS が経口摂取減少と機能能力に関連していた。

先行研究；

- * S-NIS（栄養から派生する症状）の役割とその他の原因が、**体重減少と QOL と関連**していることを示している。
- * アノレキシアと大きな体重減少からは、**大きな症状負担**が予測される。
- * がん治療に伴う複数の S-NIS は、**食事摂取の減少と活動低下**に関連していた。
- * その他の二次的悪液質の寄与因子、テストステロン低下は一般的であり、**倦怠感や食欲不振**に関連する。
- * 放射線治療を受けている頭頸部がんの約 30%に**甲状腺機能低下**は認められた。

本研究の目的は、1. 体重減少とアノレキシアへの寄与因子のタイプと頻度を明らかにする。

2. それらに対する介入と悪液質クリニックの臨床アウトカムを明らかにすることである。

【方法】

データ収集；レトロスペクティブに 151 名の記録をレビューした。

患者；2005 年 11 月から 2008 年 9 月の間に体重減少または、食欲不振によりオンコロジストから悪液質クリニック（M. D. アンダーソン）に紹介。すべての患者は、5%以上の体重減少または、食欲低下を訴えていた。この研究は、M. D. アンダーソンがんセンターのレビューボードにより認められている。

ベースライン調査；年齢、性別、腫瘍部位、ステージ、治療状況、BMI, 体重減少の初期治療

すべての患者は、栄養士から栄養カウンセリングとスタンダードエクササイズを勧められている。「The patient-generated subjective global assessment of nutritional status (PG-SGA)」は、最も一般的に S-NIS の評価をするために研究に用いられている。しかし、本研究では、the Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) と PG-SGA が重複していたため、すべては使用しない。**S-NIS アセスメントは、ESAS と PG-SGA のいくつかの組み合わせ**を使用した。S-NIS の頻度（吐き気、抑うつ、疼痛、歯の問題、味覚の変化、口腔のあれ、嚥下時痛、口腔乾燥、嚥下障害、早期の満腹感、便秘）。ESAS（疼痛、倦怠感、吐き気、抑うつ、不安、眠気、食欲、well-being, 呼吸苦、睡眠）は毎回チェック。ベースライン血液検査；血清ビタミン B12, TSH, 総テストステロン、血清コルチゾール

悪液質薬物治療（頻度とタイプ）；S-NIS, ビタミン、ホルモン欠乏に対するものはカルテレビュー

加えて、患者は、初回悪液質への薬物療法の RCT；サリドマイド、メラトニン、ミルタザピンに参加した。注：サリドマイド、メラトニンは TNF α （サイトカインの一種、腫瘍壊死因子）を減少させることで効果を発揮する。

日本では現在、ONO-7643（低グレリン様作用薬）癌性悪液質を対象の治験。食欲増進や筋肉増強、消化管機能増進などの生理作用を有するホルモンであるグレリンと同様の作用を持つ低分子配合物。

安静時カロリー消費；Bedside indirect calorimetry (IC) は、Med Gem (Health Tech, Golden, CO) のハンドヘルドを使用。IC は、安静時のエネルギーからカロリー目標をより正確に明らかにできる。装置は簡単で侵襲が少ないが、患者は施行前 4 時間は食べたり、運動しないことが必要になる。患者の大多数は、初回訪問の IC 測定の時間制限や鼻クランプが我慢できずに施行できなかった。

初回コンサルテーション後、フォローアップで同様にデータを患者記録した。

【統計】

ベースラインデータの記述統計（中央値、範囲、頻度）、悪液質クリニック受診前後の体重変化

Spearman test を体重変化、NIS 症状とアノレキシアの数。SPSS (ver17) 使用。

【結果】

テーブル1 患者特性

中央値 60 歳（19-86 歳）、2 名（転移と局所再発）の進行がん患者。97%は固形がん（消化器、呼吸器、頭頸部、生殖器、肉腫）

初回コンサルテーション時；受診前までの体重減少の調整中央値 5.9 kg（9%）BMI 中央値正常

テーブル2, 3 頻度；S-NIS、ビタミンとエンドクリン欠乏とその介入

15%の患者が5つ以上の症状を体験していた。

低下している症状；体重減少に寄与した S-NIS 数中央値；3（Q1-Q3, 2-4）、食欲低下は、ESAS(中央値 7、Q1-Q3, 4-9)の中で最も強い症状であった。

最も一般的な症状は；早期の満腹感(62%)>便秘(52%)>吐き気又は嘔吐(44%)>気分の変化(42%)

介入について；最も一般的な治療的介入は、プリンペラン投与(79%)、早期満腹感と吐き気、便秘に対する下剤(87%)、気分の変化に対する抗うつ剤(81%)、嚥下障害に対する亜鉛(48%)。

頻度の少ないもの；アドレナリン不足(0%)、甲状腺機能低下(4%)、ビタミン B12 欠乏(3%)は、少なかった。糖尿病コントロール不良(血糖 200mg 以上)や高カルシウム血症(>10.5g/dl)の患者はいなかった。大多数(73%)の男性患者は性腺機能低下を認め、テストステロン低下(<240 Ng. dl)を認めた。60/25 名(42%)の患者は、安静時カロリー消費が110%以上の代謝亢進を認めた。

2 回目の診察（フォローアップ）に来院できた患者；食欲スコアの著明な改善を示した(7/10 versus 5/10, p=0.001)。クリニックのコンサルテーション後、100 日以上経過した 92 名の調整平均体重減少は、-3.6kg(Q1-Q3, 1.2-8.8kg または、5%(Q1-Q3, 2.6%-13%)であった。31/92 名(34%)は、調整平均体重増加が、+5.6kg(Q1-Q3, 2.7kg-10kg)であった。

2 回目受診できなかった患者；約 1/3 の患者は、亡くなるまたは、30 日以内にホスピス紹介、強い疼痛の出現、せん妄、コンプライアンス不良、転居。

症状；ベースライン（by ESAS）で食欲低下を認めた患者は、S-NIS（spearman correlation coefficient r=0.22, p=0.008）の増加を伴っていた。クリニック受診前の調整体重減少と S-NIS の数は高く関連していた。フォローアップでの調整体重減少は、ベースラインでの食欲低下（r=0.22, p=0.035）と関連していたが、S-NIS の数とは関連していなかった。

【ディスカッション】

S-NIS（栄養から派生する症状）と性腺機能低下（男性）は、悪液質クリニックで紹介される患者によく見られた。そしてテストを受けた1/3以上の患者には代謝亢進が見られた。食欲低下には大きなS-NISの負担が関連していた。そして簡単な非薬物療法と薬物療法による介入後に著明な改善がみられた。2回目のフォローアップに来ることができた34名は、体重を増すことができた。

本研究で高い負担になることを示した消化器症状（早期の満腹感、味覚障害、便秘、吐き気または嘔吐）は、進行がん患者で報告されていた。良いPSのがん患者でもGIの症状が多く認められ、特に腹部膨満感が多かった。

BMIが正常でも体重減少；ほとんどの患者のBMIは、体重減少（中央値/100日 9%）が紹介された時点であったにも関わらず、正常（中央値 21）であった。今回の結果は、他の緩和ケアセンターの結果、BMIが正常または、増加しているにも関わらず、71%の患者に体重減少を認めた（30%は著明な筋肉減少があった）結果と同様であった。一般人口に見られる肥満と身体的活動低下の増加は、前がん状態の肥満の結果であり、徐脂肪量消失を隠し、多くの患者のSarcopenic Obesity（サルコペニア（骨格筋減少症）と肥満を合併したもの。運動不足で食事量が多い方や、侵襲下で過量のエネルギー投与を行われた患者に認めることがあります）を引き起こしている。

適切なS-NISマネジメント；良いカロリー摂取を維持し、がん悪液質への介入を守らせること。S-NISは、患者質問票により、容易に見つけることができる。

下剤、制吐剤（プリンペラン®）、鎮痛薬といった比較的安価な薬物療法でマネジメントできる。

食事のカウンセリング、運動の勧めといった非薬物的介入は、標準的なケアとしてすべての患者に提供できる。性腺機能低下は、73%の男性患者に認められたが、甲状腺機能低下やビタミン B12 不足といった二次的悪液質はまれであり、アドレナリン欠乏はだれにも認められなかった。

介入までの薬剤投与；本研究では、多くの患者（33%）がすでに食欲増進（megestrol；エストロゲンを遮断し、エストロゲンとアンドロゲンの効果を抑制する薬、ステロイド、dronabinol；マリファナの有効成分であるデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール（thc）の合成薬であり、がん化学療法による吐き気や嘔吐の治療に用いられる。）を副作用の可能性があるまたは、効果が続かないにも関わらず、オンコロジストから処方されていた。これらの食欲増進剤は、初回受診後にほとんど中止するか、減量された。151名のうち60名（40%）の患者は、抗悪液質物質（メラトニン、ミルタザピン、サリドマイド）のスタディに参加し、私たちの施設において、悪液質クリニックが体重減少や倦怠感の臨床研究の重要なソースとなることが示唆された。

研究の限界；レトロスペクティブ研究の常として、データの欠落、特に二次性悪液質のラポテストとIC測定がなかった。患者数が少ないこととフォローアップの限界は、進行がんと体重減少の患者には一般的である。また、治療的介入の臨床的影響も1/3の患者は2回目の訪問に来られなかったために調べられなかった。（テーブル4）30%のこれらの患者は、初回から30日以内に亡くなるか、ホスピスに入院していた。多く

の患者は進行がんで終末期に紹介されていた。

最後にビタミンDレベルはこの研究では定期的に測定されなかった。しかし、がん患者ではビタミンD欠乏は一般的であり、それは筋肉の弱さに関与しているだろう。血漿のビタミンD2レベルは、現在、私たちのクリニックでは定期的に測定されるようになっている。

代謝亢進の頻度（42%）は、これまでの研究；固形がんの外来患者（48%）と同様であった。代謝亢進は、コントロールされていない甲状腺機能亢進を認めていないことから、一次的な悪液質に最も関連している。1/3の代謝亢進のうち、多くの悪液質患者のカロリーニーズは、ICaidがないため、低く見積もられている。また、限られたエビデンスは、ベータブロッカーがこれらの代謝亢進患者に効果的な介入であると示唆している。時間的制限から、ICは緩和ケアクリニックでは定期的に測定されていない。

今後の研究では、一次悪液質、S-NIS、に関連するものをより明らかにする必要がある。そして、個々の患者の体重減少と機能低下の原因も明らかにする必要がある。介入は病期の早期から行なわなければ、疾患の自体の負担が加わり、改善しにくくなる。加えて、今後の悪液質への介入研究は、”best supportive care “を背景に特有症状のアセスメントや生化学マーカー（例；炎症）、テストステロンのようなアナボリックホルモンと安静時のエネルギー消費を個々の患者のプロファイルに基づいて、S-NISのマネジメントがおこなわれるべきである。

まとめ

私たちは、進行がん患者には悪液質クリニックが効果的であると考えます。

感想

栄養から派生する症状は、簡単な薬剤や運動、食事のカウンセリングで改善できると研究者は述べているが、この研究の患者さんは、「初回悪液質への薬物療法の RCT；サリドマイド、メラトニン、ミルタザピンに参加」したと記載があるのが気になった。食欲不振に伴う体重減少は、がん患者にとってかなり不安を感じさせる症状である。効率の良いカロリー摂取方法などを気軽に相談できる場所が腫瘍センターに欲しいと思った。