

癌に負けない、 治療を継続するための 栄養療法

広島市立広島市民病院 外科・NST・栄養室
原野雅生 小島康知 西川陽子

はじめに

- 癌の治療にあたる時、サルコペニア (Sarcopenia) や、悪液質 (カヘキシア : Cachexia) といった言葉をよく耳にします.
- サルコペニアは、Sarx (筋) + penia (少ない) の新しい造語ですが、悪液質は古いことばながら、その病態が明らかにされ、新しい意味をもちました.
- この2つの言葉を理解しながら、がん治療に役に立つ栄養療法を紹介します.

サルコペニアとは？

- 1989年, Irwin Rosenbergにより提唱
- 加齢によって生じる骨格筋量と骨格筋力の低下として定義

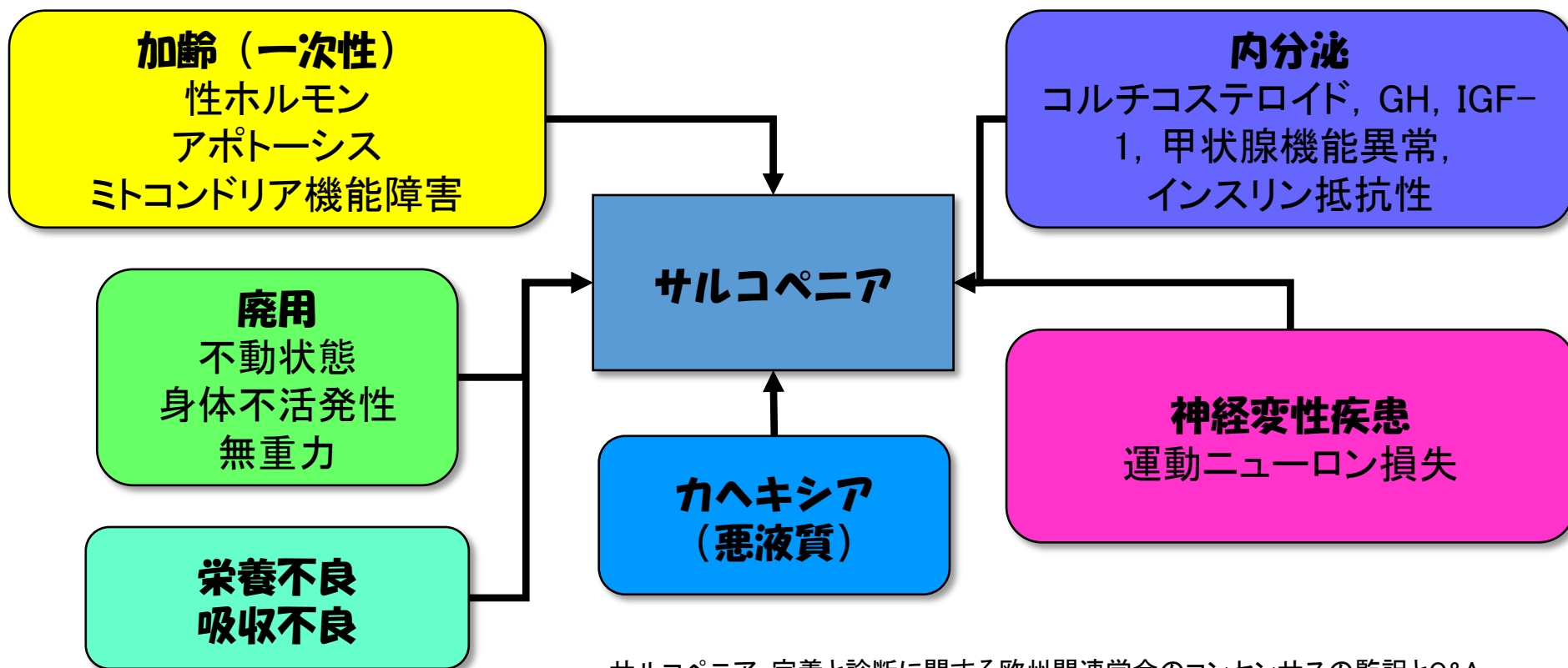
表)サルコペニアの診断基準
診断は基準1と, 基準2か3に基づく

1. 筋肉量の低下
2. 筋力の低下
3. 身体能力の低下



サルコペニア: 定義と診断に関する欧州関連学会のコンセンサスの監訳とQ&A

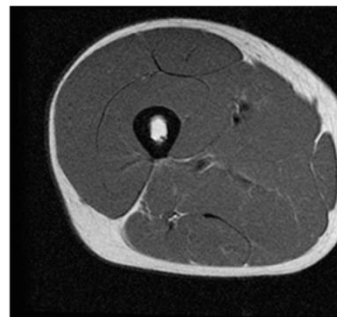
サルコペニアのメカニズム



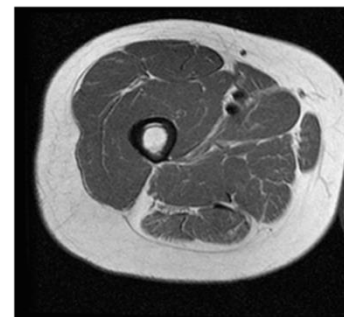
サルコペニア: 定義と診断に関する欧州関連学会のコンセンサスの監訳とQ&A

原因によるサルコペニアの分類

- 一次性サルコペニア
加齢性サルコペニア



Age 25



Age 63

- 二次性サルコペニア

活動に関連するサルコペニア: 寝たきり, 不活発な生活

疾患に関するサルコペニア: 重要臓器不全, 炎症性疾患, 悪性腫瘍
など

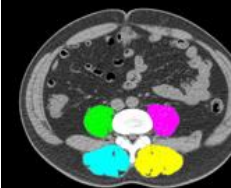
栄養に関するサルコペニア: 消化器疾患(吸収不良), 食欲不振など

サルコペニア: 定義と診断に関する欧州関連学会のコンセンサスの監訳とQ&A

筋肉量の測定方法

- CT,MRI: 筋肉量測定ゴールドスタンダード
- 生体インピーダンス法
(BIA: Bioelectrical Impedance Analysis)
- DEXA法
(Dual Energy X-ray Absorptiometry)

■大腰筋解析



左大腰筋の面積	1606.0mm ²
左大腰筋内の脂肪面積	109.1mm ²
左大腰筋内の脂肪比率	0.064
右大腰筋の面積	1598.0mm ²
右大腰筋内の脂肪面積	132.4mm ²
右大腰筋内の脂肪比率	0.076

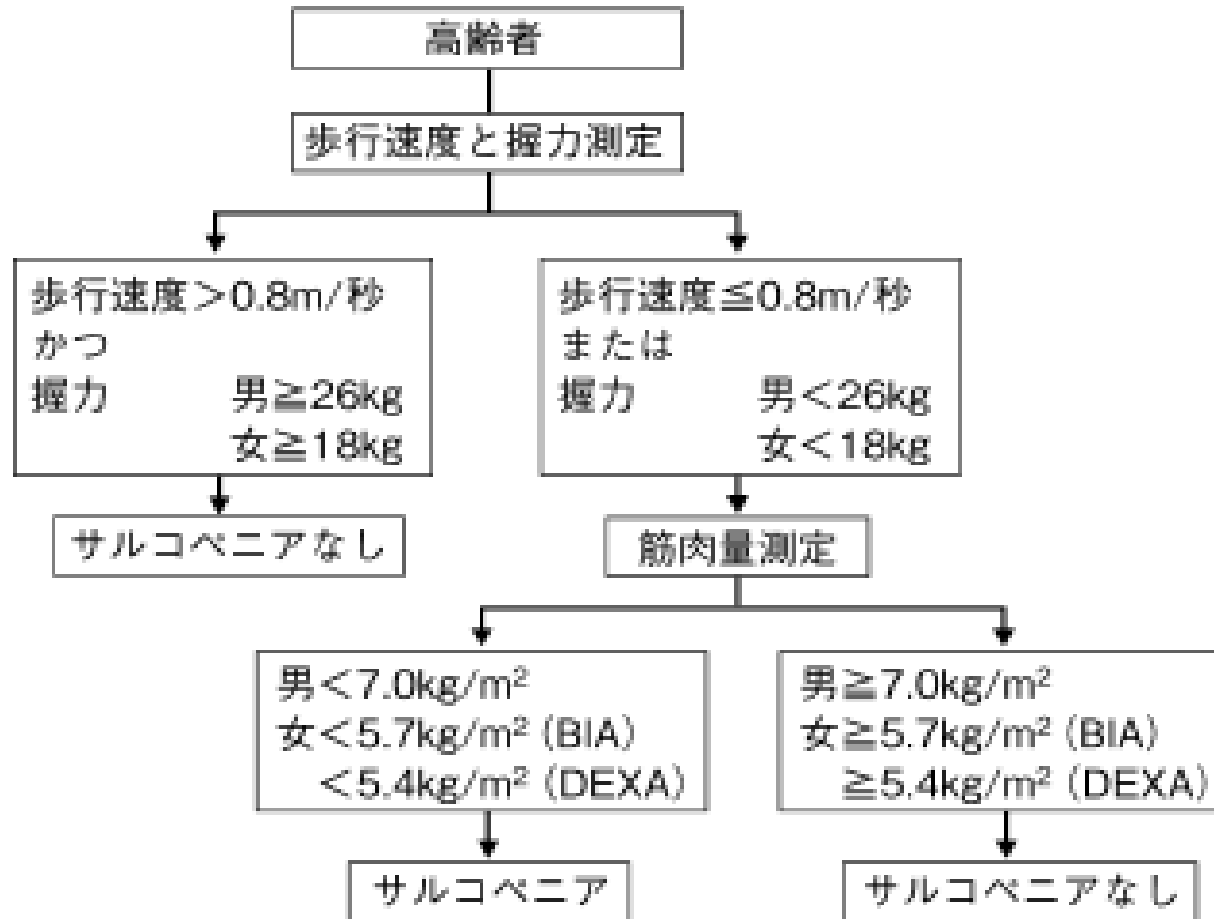


InBody 770

The Premier InBody.
A New Standard for Excellence

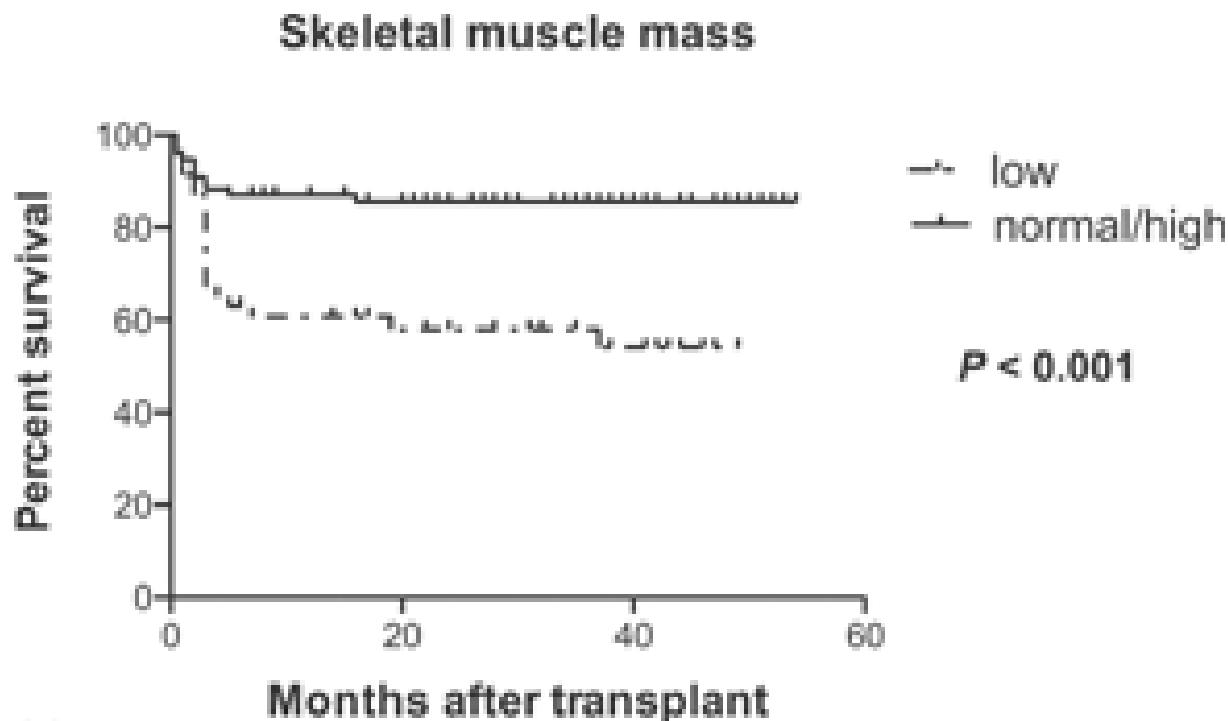


Asian Working Group for Sarcopenia (アジア人のサルコペニアの定義)



サルコペニアは、重要か？

Impact of Sarcopenia on Survival in Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation



- 生体肝移植症例で、術前サルコペニアと診断された症例は有意に生存率が低く、筋肉の質が低下した症例では予後不良と報告

American Journal of Transplantation

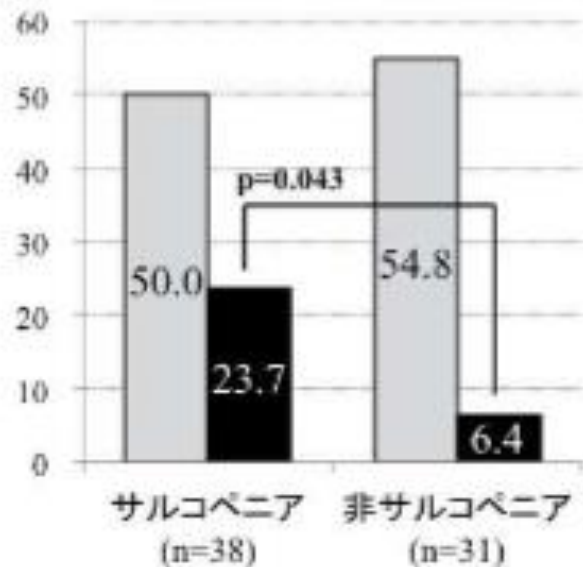
Volume 13, Issue 6, pages 1549–1556, 19 APR 2013 DOI: 10.1111/ajt.12221

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajt.12221/full#ajt12221-fig-0003>

サルコペニアは、重要か？

高齢胃癌胃切除患者におけるサルコペニアの術後合併症発生に与える影響

(%) □全合併症 ■GradeⅢa以上の全合併症



サルコペニア (n=38)	GradeⅢa以上の 全合併症	非サルコペニア (n=31)
2	腹腔内膿瘍	1
2	SSI 縫合不全	0
1	表層SSI	0
4	肺炎	0
0	非SSI 不整脈	1

SSI; Surgical Site Infection(手術部位感染)

- 高齢者胃癌例(69例)で術前サルコペニアと診断された症例で、Clavien-Dindo分類 GradeⅢa以上の合併症発生率は、サルコペニア群23.7%, 非サルコペニア群6.4%で、有意に高かった.

サルコペニア有無別の術後合併症発生率とGradeⅢa以上の合併症の内訳

山本和義 外科と代謝・栄養 49巻1号 2015年2月

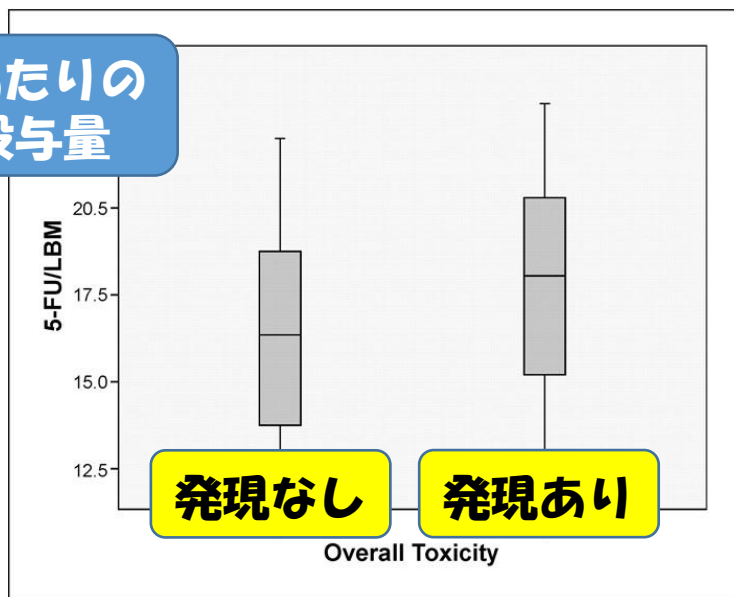
サルコペニアは、重要か？

筋肉量低下症例では化学療法の有害事象が高頻度に発現する

容量制限毒性

Relationships between 5-FU dose/kg of LBM and incidence of toxicity for stage II and III colon cancer patients (n = 62). 0, toxicity absent (n = 24); 1, toxicity present (n = 38).

筋肉量あたりの
5-FU投与量



Carla M.M. Prado et al. Clin Cancer Res 2007;13:3264-3268

Clinical
Cancer Research

©2007 by American Association for Cancer Research

- 結腸癌Stage II / III 62例
5-FU/LV術後補助化学療法
- 容量制限毒性発現した群では、
筋肉量あたりの5-FU量が多く
なっていた. (17.9mg/kg vs
16.3mg/kg, $p=0.036$)
- 体重, BMIとの間に関連なし.
($p=0.384$, $p=0.132$)

Lean Body Mass 除脂肪体重

健常時
70%まで減少



Nitrogen Death

- ・ 筋肉量の減少
- ・ 内臓タンパクの減少
(アルブミンなど)
- ・ 免疫機能障害
(細胞性・体液性免疫低下)
- ・ 創傷治癒遅延
- ・ 臓器機能障害(腸管, 肝, 心)
- ・ 生体適能障害

サルコペニア 当院外科 大腸癌での検討から

高齢者大腸癌に対する治療戦略 (サルコペニアの観点から)

広島市立広島市民病院 外科

小島康知、岡島正純、住谷大輔、原野雅生、徳本憲昭
三宅聡一郎、三好永展、石田道弘、佐藤太祐、丁田泰宏
金澤 卓、松川啓義、井谷史嗣、塩崎滋弘、二宮基樹

対 象

2007年1月から2009年12月までに

当院で手術施行した大腸癌 479例

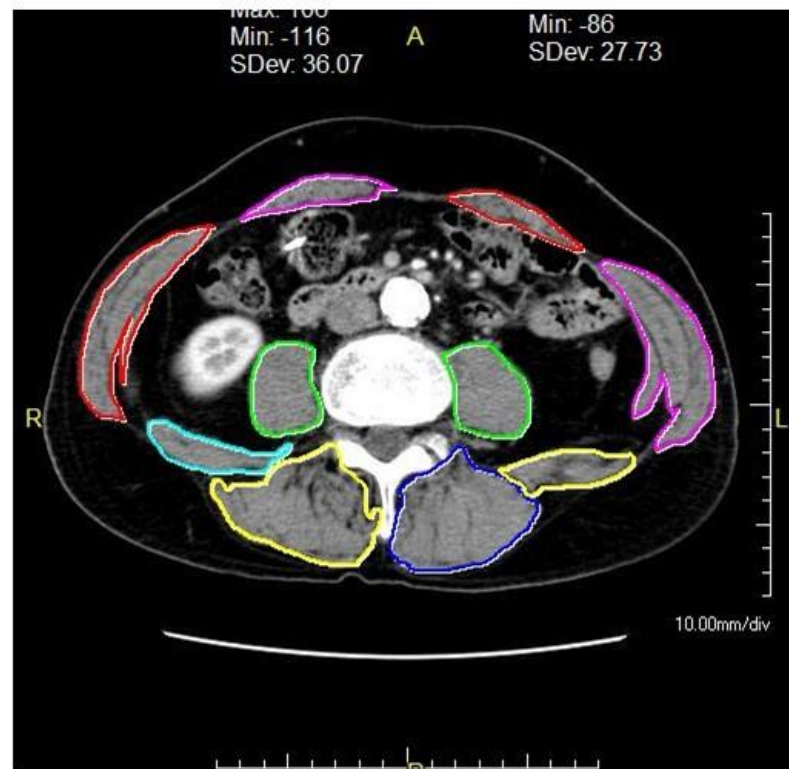
75歳以上、根治度A手術可能であった

占居部位が盲腸から直腸S状部まで83例中

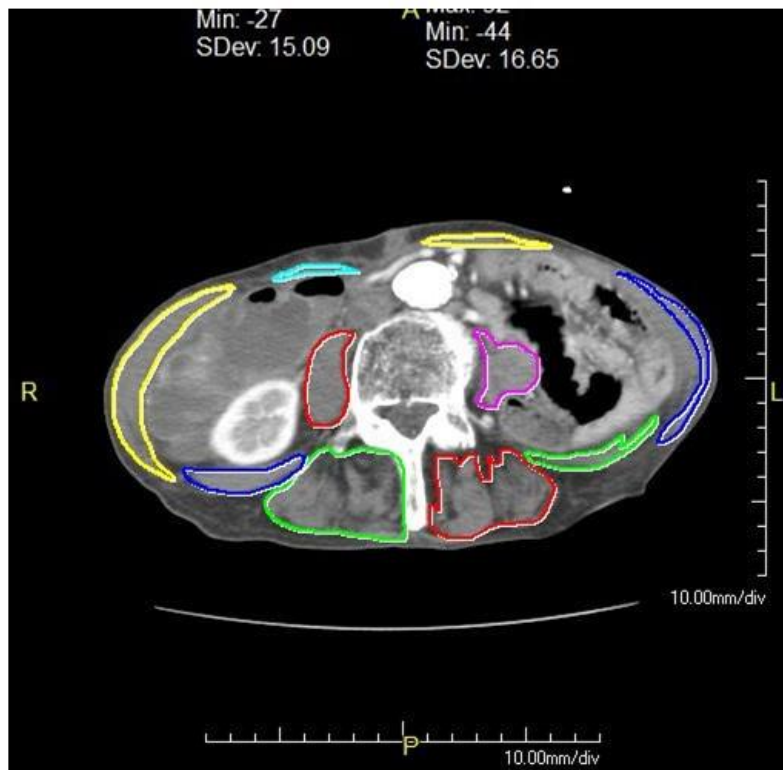
術前のCTにて筋面積評価可能症例 **76例**

筋面積の測定方法

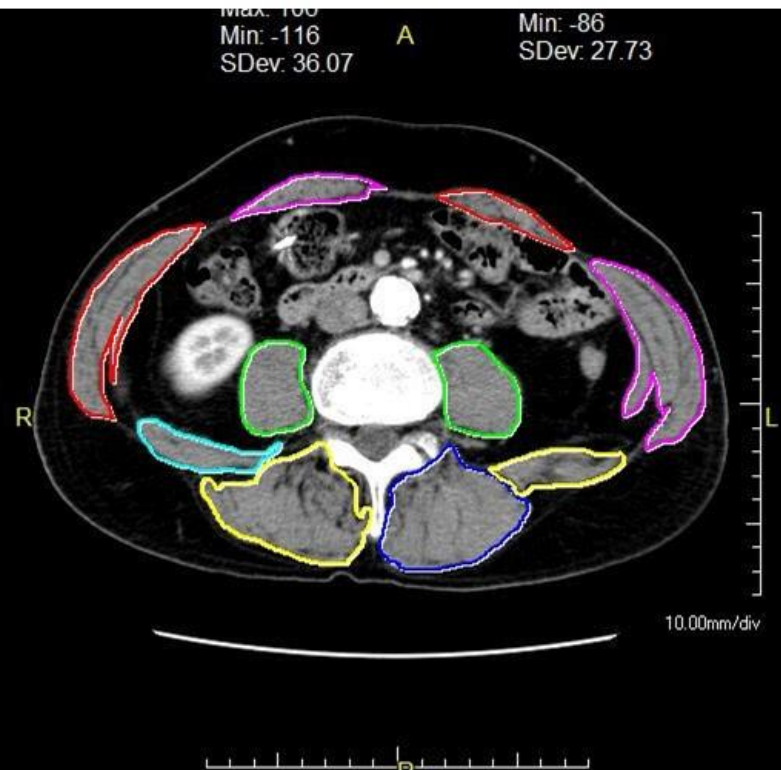
腹部CTの腸骨最頭側レベルの横断像上にて、左右の大腰筋、脊柱起立筋、腹直筋、腹横筋面積をAquarius NET (AQNet)を用いて計測した。



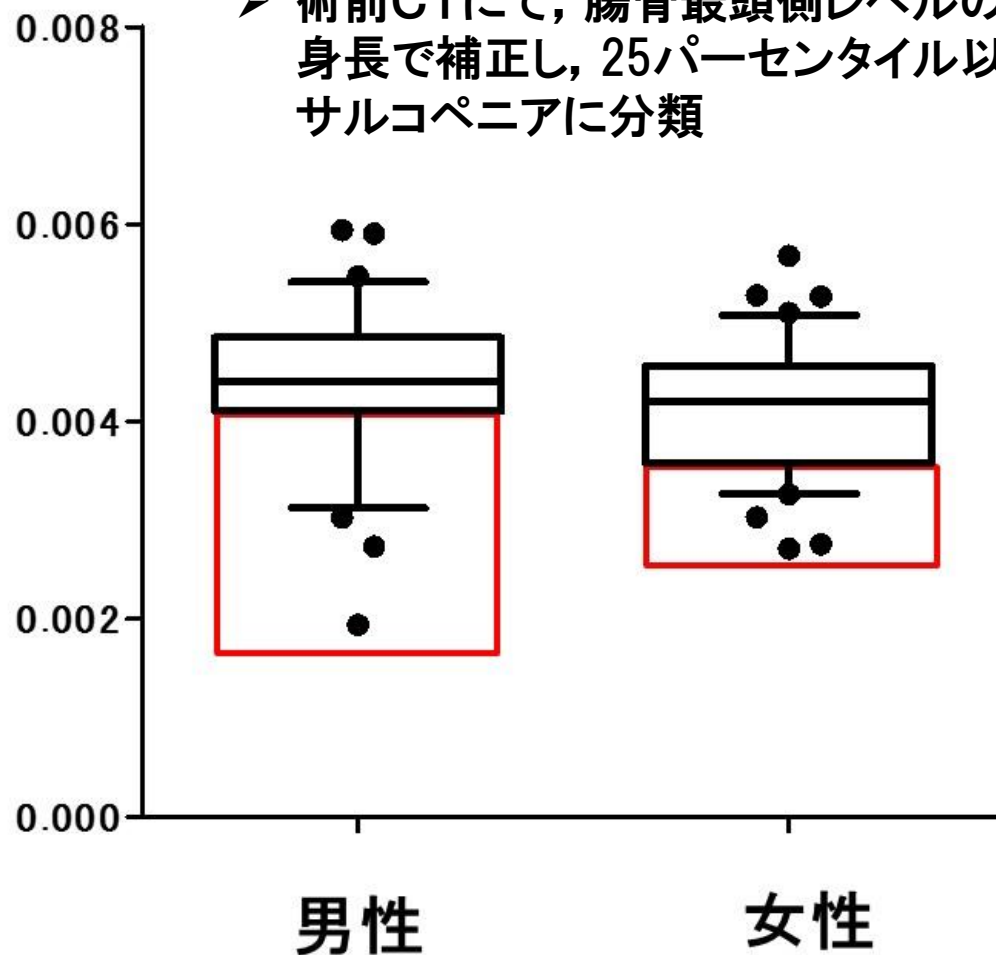
サルコペニア群



非サルコペニア群



- 術前CTにて、腸骨最頭側レベルの筋面積の総和を身長で補正し、25パーセンタイル以下をサルコペニアに分類



症 例

	サルコペニア群(S群)	非サルコペニア群(N群)	
症例数	19	57	
性別(M:F)	9:10	27:30	
年齢(中央値)	81	79	N.S.
LAP	6	19	
OPEN	13	38	N.S.

症 例

	サルコペニア群(S群)	非サルコペニア群(N群)	
fStage 0	0	1(2)	
I	0	11(19)	
II	11(58)	28(49)	
IIIa	4(21)	12(21)	
IIIb	4(21)	5(9)	N.S.

()は%

両群間に、年齢、性別、腹腔鏡補助下/開腹手術、および、進行病期の差はなかった。

結 果

サルコペニア群(S群)		非サルコペニア群(N群)	
手術時間(min)	166	189	N.S.
出血量(g)	30	40	N.S.
郭清度D1	4(21)	1(2)	
D2	6(32)	18(31)	
D3	9(47)	38(67)	p=0.011

()は%

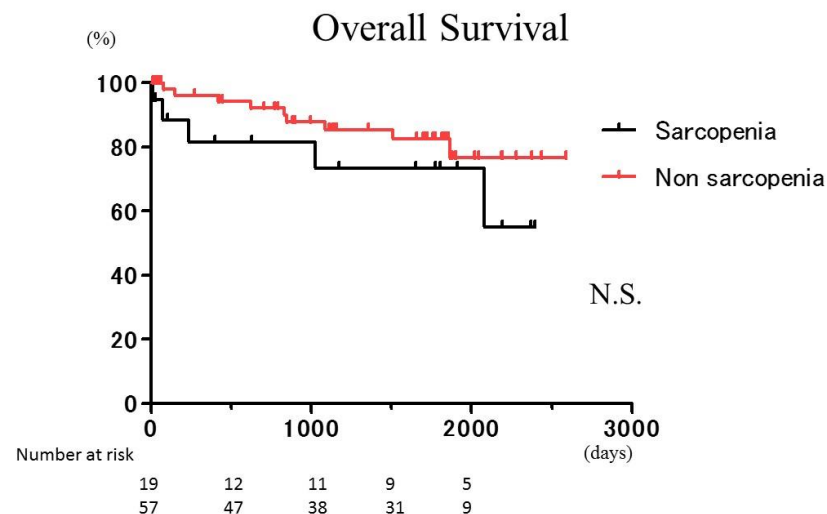
Clavien-Dindo分類による評価

サルコペニア群(S群)		非サルコペニア群(N群)	
Grade I	3	9	
II	1	6	
IIIa	2	1	
IIIb	1	0	
IVa	0	0	
IVb	0	0	
V	1	1	
Grade II以上	5(26.3%)	8(14.0%)	N.S.

- 手術時間, 出血量に差を認めなかったが, サルコペニア群では, 非サルコペニア群にくらべて, 郭清が手控えられていた.
- 有意差はなかったが, Grade II 以上の合併症発生率はサルコペニア群で高い傾向にあった.

退院経路

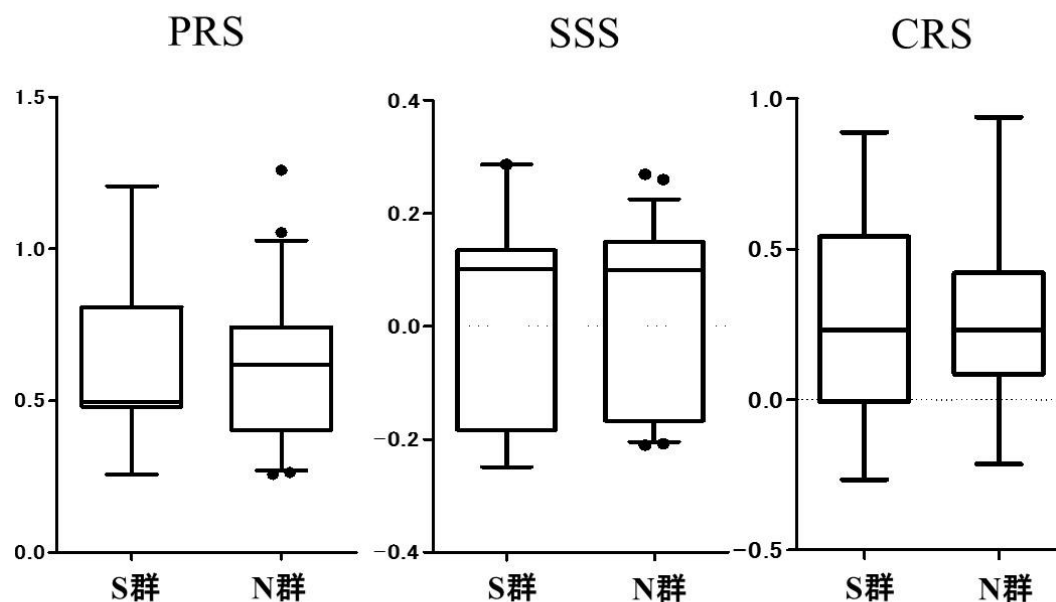
	サルコペニア群(S群)	非サルコペニア群(N群)	
術後在院日数	14	13.5	N.S.
自宅退院	11(58%)	53(93%)	
転院・転科など	7(37%)	3(5%)	p=0.001



- 在院日数に差を認めなかったが、サルコペニア群では自宅退院率が58%と有意に低く、転院転科施設入所などが37%におよんだ。
- 全生存率では差をみとめなかった。(対象症例数が少ないことや、郭清が手控えられていることが、関連している可能性)

E-PASS scoring system

(Estimation of physiologic ability and surgical stress)



➤ 手術リスク評価法であるE-PASSは、PRS(術前リスクスコア)、SSS(手術侵襲スコア)、CRS(総合リスクスコア)からなる。

➤ サルコペニア群と、非サルコペニア群の間に差を認めず、E-PASSでは、リスクを評価できない可能性がある。

昔, Oben(オーベン)に習ったこと

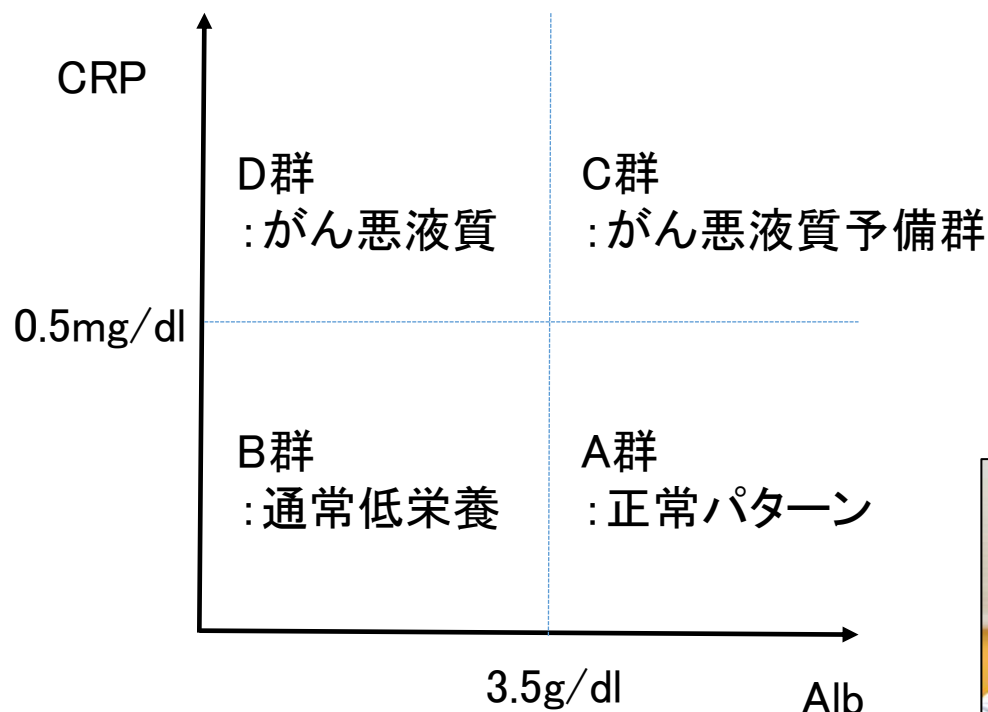


- ◆ 実際の年齢より, 見た目の年齢
- ◆ 診察室に, 患者が入ってきたときから, 診察は始まるとる.

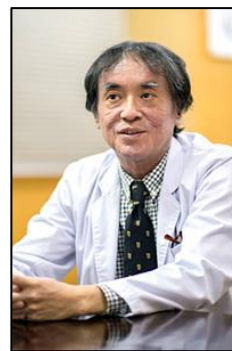
**サルコペニアは, 新しい概念だが,
熟練した医師の目の代わりとなる術であり,
手術や治療を行っていく上で,
よりよい経過となるために, きわめて重要.**

癌悪液質

mGPS(modified Glasgow Prognostic Score)

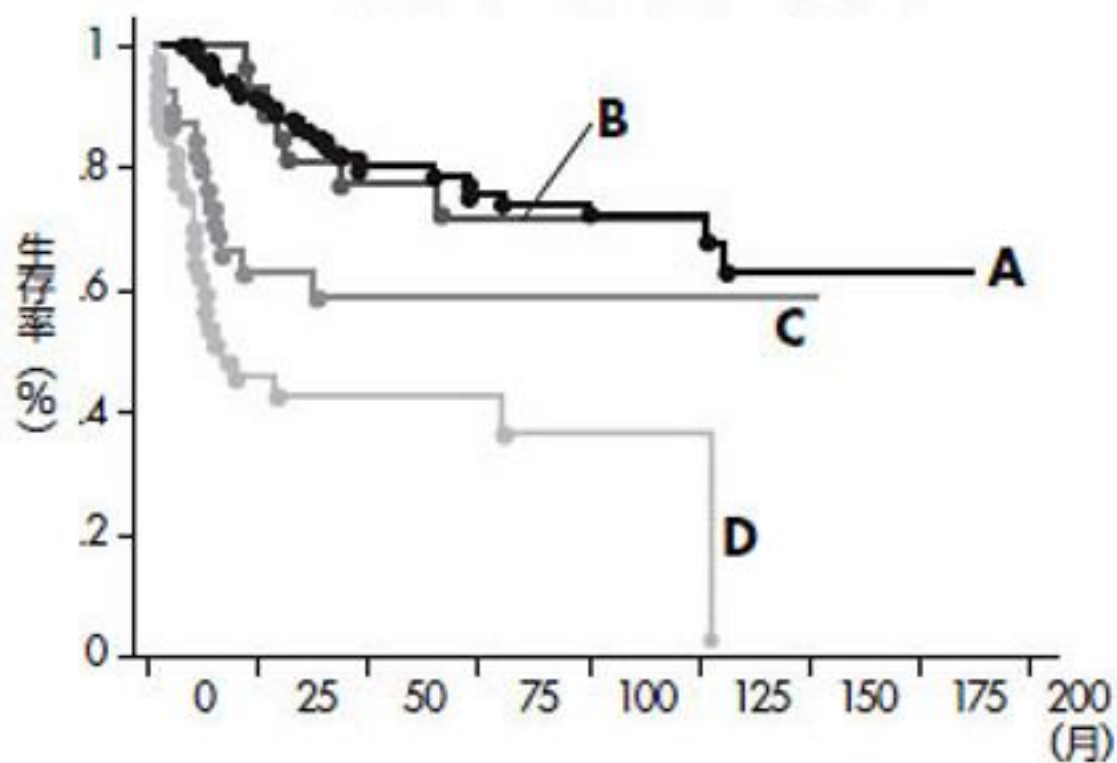


- GPS: McMillanにより提唱.
CRPとアルブミン(Alb)による
栄養指標が, 癌の病期と独立
した予後因子
- mGPS: 三木が, 日本人に
合わせて改変した
(CRP1.0⇒0.5mg/dl)

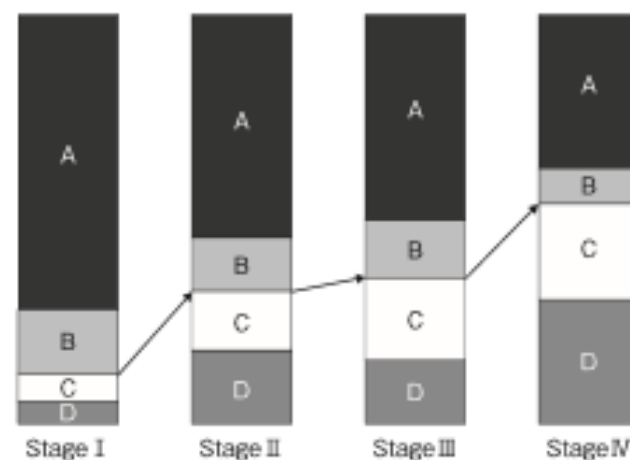


三木誓雄先生
伊賀市立上野総合病院院長

病期と独立し, mGPSは大腸がん患者の予後と相関



A群 : 正常パターン
B群 : 通常低栄養
C群 : がん悪液質予備軍
D群 : がん悪液質



がん悪液質とは？

- 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し、（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たんぱく、エネルギーバランスを特徴とする。

EPCRC:European Palliative Care Research Collaborative ガイドラインより

がんは痩せる：がん悪液質

- ・ **がん悪液質**：脂肪組織の減少が主な単なる飢餓状態とは違い、骨格筋の多大な喪失があり、がん死因の約20%を占める。

Cachexia: カヘキシア

がん患者さん特有の痩せ方がある
顔瞼または下腿の浮腫、
皮膚の乾燥弛緩、眼窩・両頬の凹み

がん特有の体重減少では, LBM減少

Kotler DP,2000,Ann Intern Med 133:622-634から引用

	がん独特の顔つき 悪液質	一般的な Malnutrition	がん誘発性体重 減少
体重		↓	(-)/↓
除脂肪体重(Lean Body Mass)		↓	↓↓↓
体脂肪	がんでは, 代謝が亢進	↓↓↓	↓↓
エネルギー摂取量		↓↓↓	↓↓↓
総エネルギー消費量(TEE)		↓↓	↓
安静時エネルギー消費量(REE)		↓↓↓	↑↑
たんぱく合成		↓↓↓	↑/↓
たんぱく分解		↓↓↓	↑↑↑

癌性悪液質 という病態

がんに伴う体重減少

Cancer-Associated Weight Loss
(CAWL)

- 消化管の狭窄・閉塞
- 治療(手術,化学療法,放射線療法)による摂食不良
- 告知など精神的な摂食不良

従来の栄養療法により
改善可能



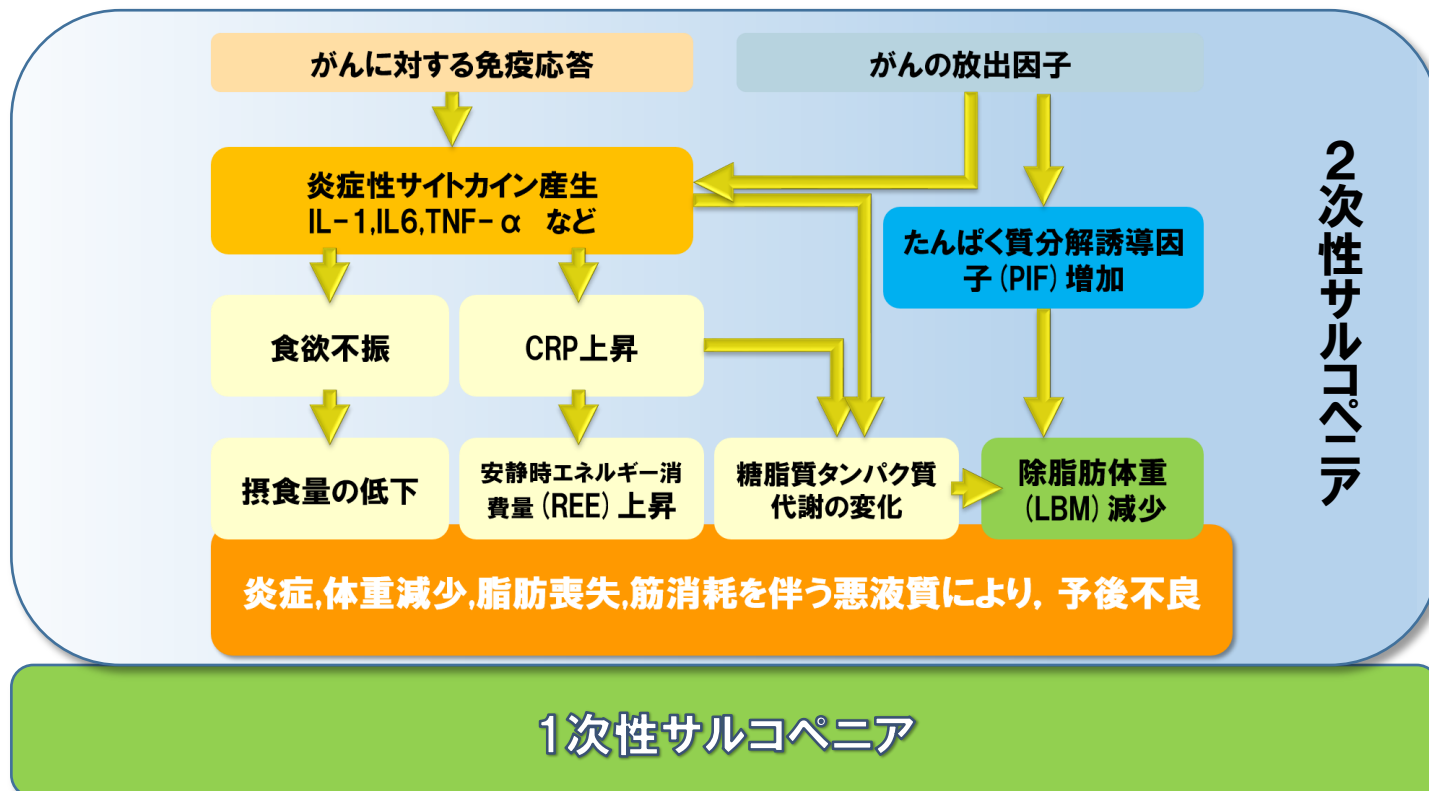
がん誘発性体重減少

Cancer-Induced Weight Loss
(CIWL)

- 代謝異常

従来の栄養療法では、
改善困難

サルコペニアと、(癌)悪液質



つまり、
がん悪液質≒サルコペニア

癌悪液質

炎症

インスリン抵抗性

食欲不振

⇒筋肉タンパク質の
喪失

サルコペニア

- ・ サルコペニアになっても必ずしも、カヘキシアに陥っているわけではない。

当院通院治療センターでの 栄養管理の必要性の検討

広島市民病院 管理栄養室

がん病態栄養専門管理栄養士 西川陽子

対象及び方法

- ◆調査期間：平成27年11月24日～11月30日
- ◆対象：通院治療センターで化学療法施行中の外来患者
190名
- ◆方法：無記名自記式アンケート
- ◆調査項目：性別、年齢、体重計測、食事で困っていること
など（22項目）

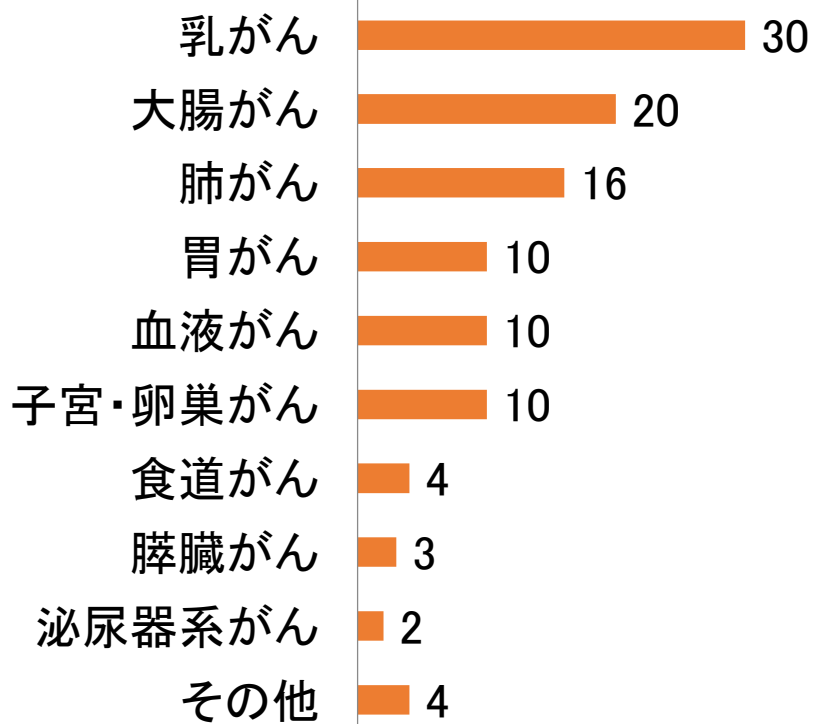
結果

1.患者背景

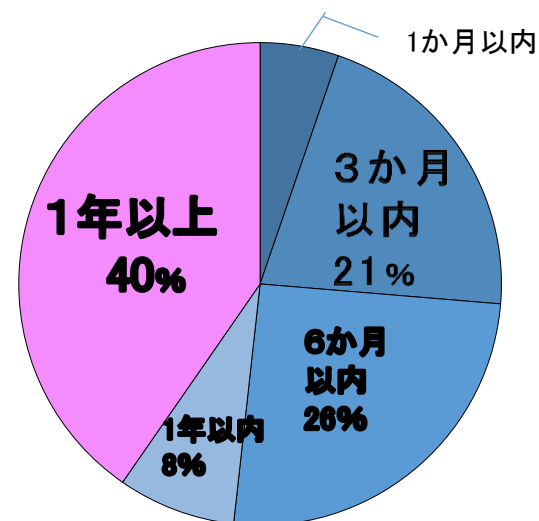
男性42名 女性72名

平均年齢62歳

疾患別（人）

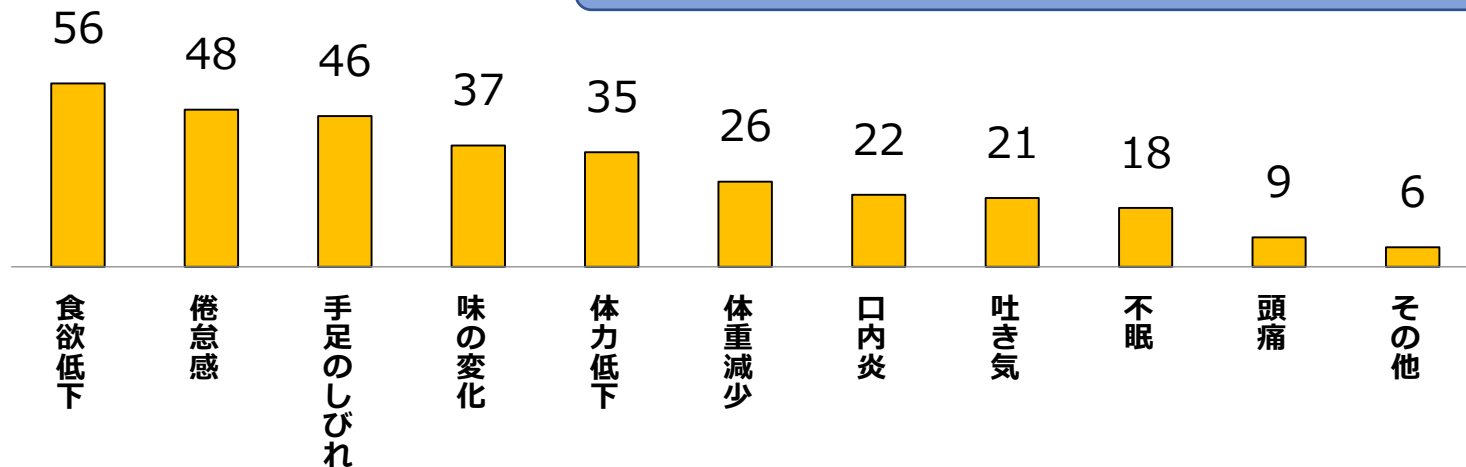


治療期間



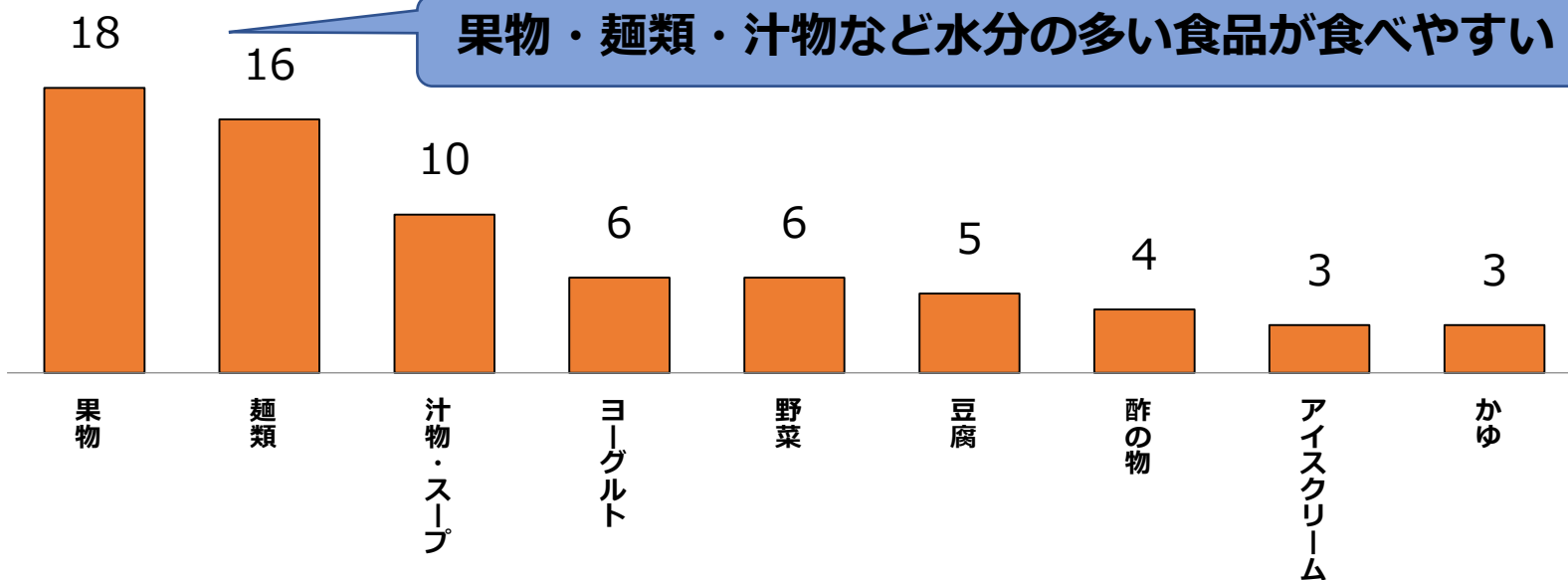
2.治療中の症状

食欲低下を訴える患者は約50%

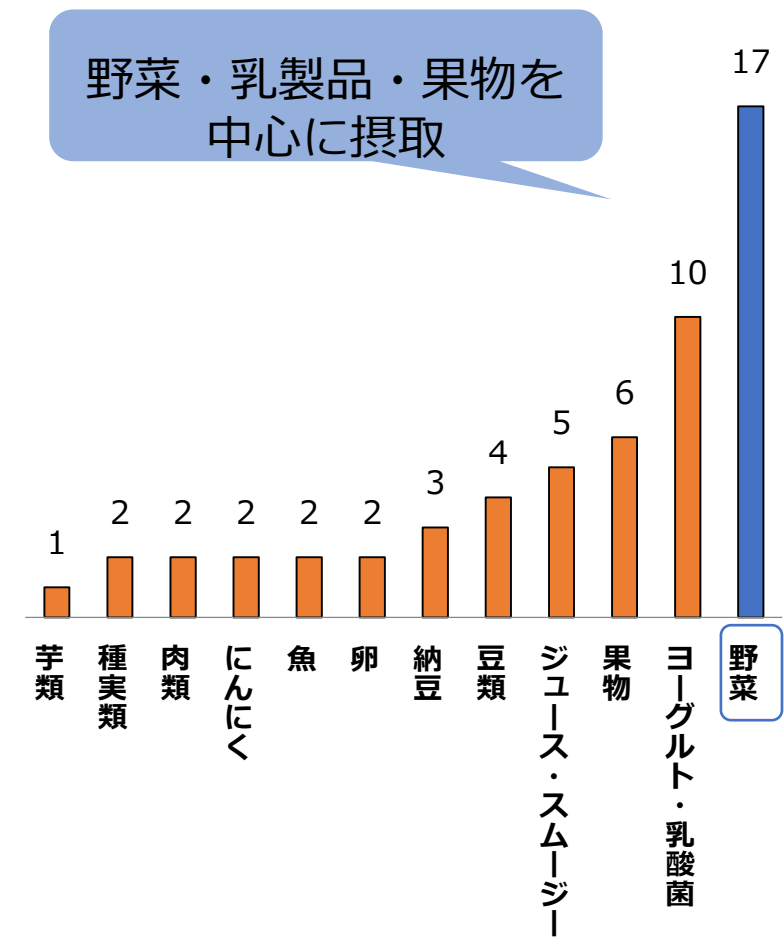


3.食欲低下時に食べられるもの

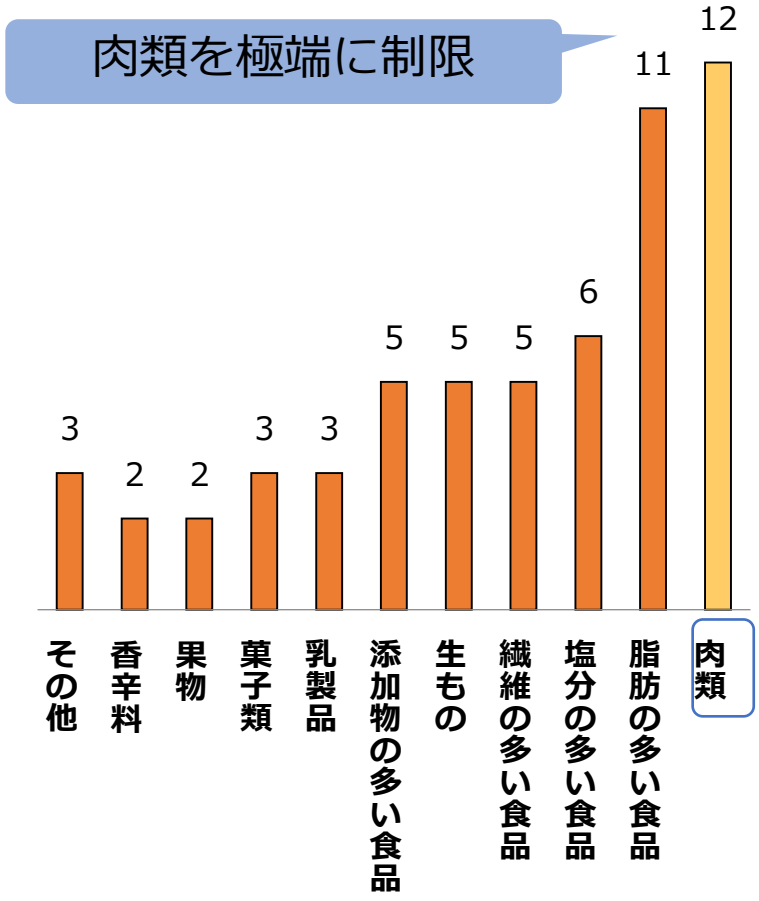
果物・麺類・汁物など水分の多い食品が食べやすい



6. 普段から食べるようにしている
食品・料理



7. 普段から食べないようにしている
食品・料理

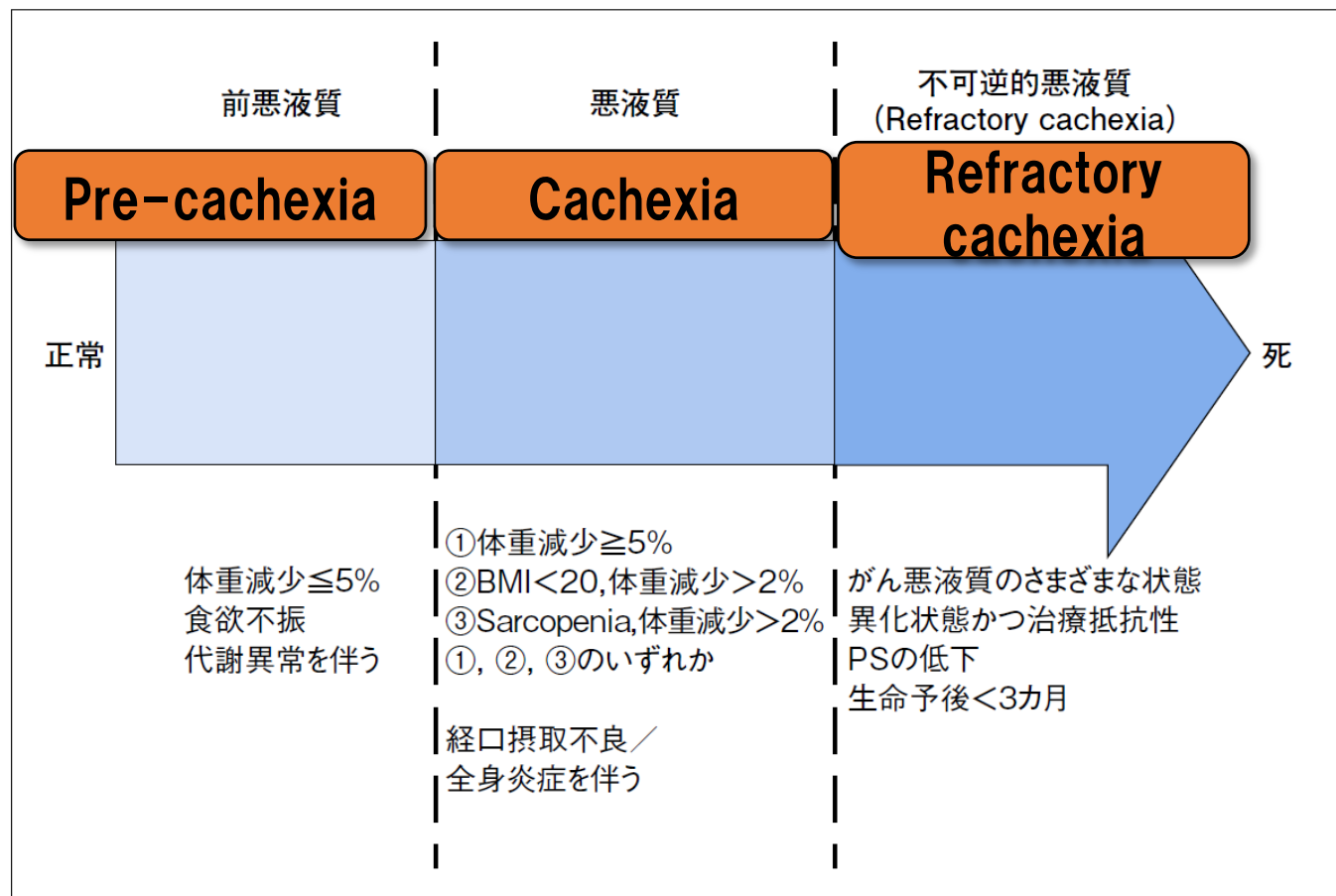


まとめ

- 食欲低下を半数の患者に認め、4割の患者で体重減少を伴っていた.
- 本来、十分摂取されるべきであるタンパク質や脂肪を多くの患者が制限しており、体重減少の一因となっている可能性がある.
- がん病態栄養専門管理栄養士が介入し、正しい栄養療法を導入することにより、化学療法を継続することができれば、予後の改善、QOLの維持に貢献できると思われる.

がん悪液質の分類

図 12 EPCRC による最近の悪液質の区分



終末期がん患者の輸液療法に関する
ガイドライン

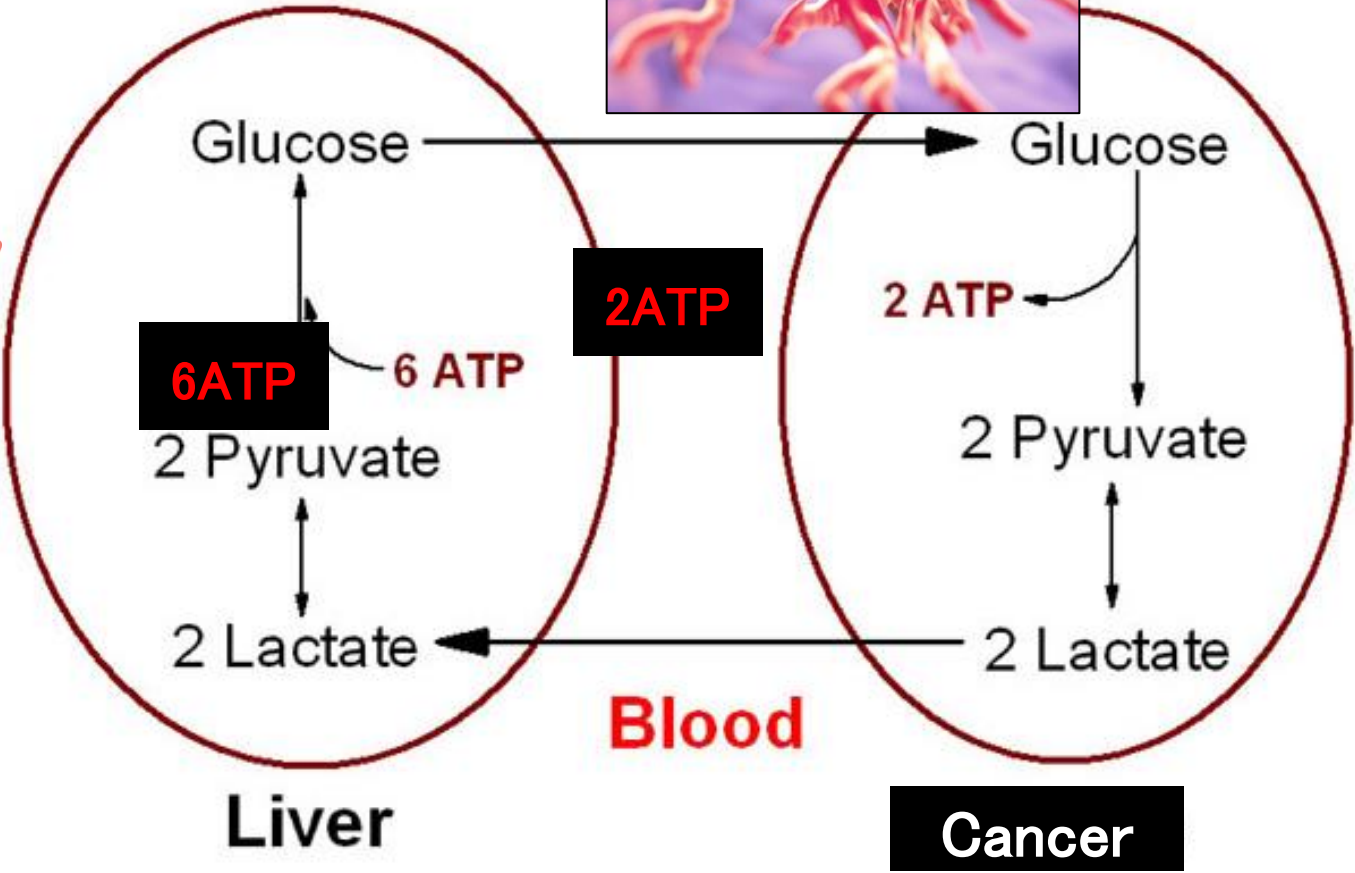
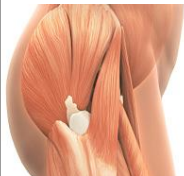
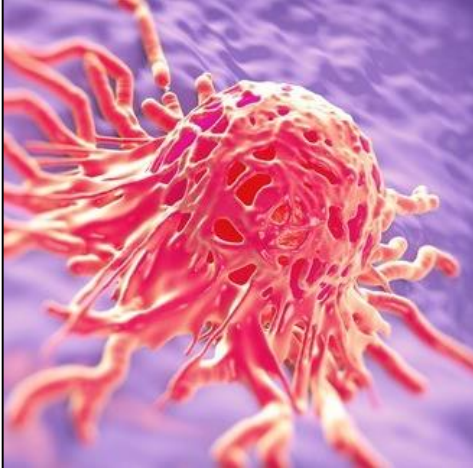
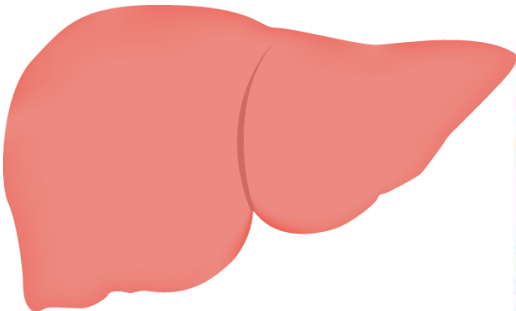
2013年版

編集 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 JSPM
緩和医療ガイドライン委員会

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

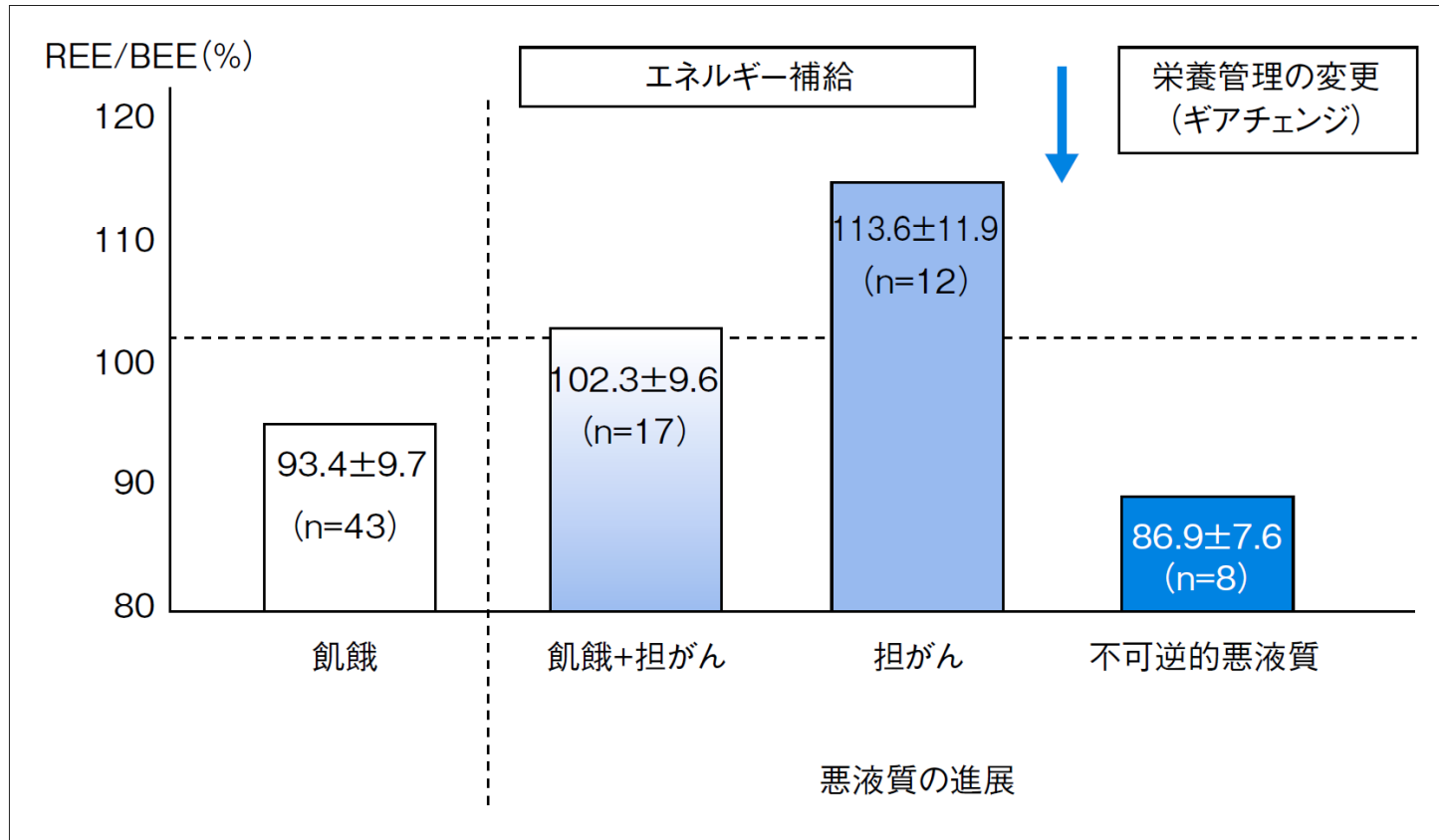
EPCRC:European Palliative Care Research Collaborative

Cori cycle (乳酸回路)



悪液質の代謝状態

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〕

終末期がん患者の輸液療法に関する
ガイドライン

2013年版

編集 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 JSPM
緩和医療ガイドライン委員会

悪液質の改善の可能性

- | | |
|-----------------------------|------|
| • NSAIDs | △～× |
| • コルチコステロイド | ○～△ |
| • 抗サイトカイン療法 | 可能性？ |
| • EPA(エイコサペンタエン酸) | △ |
| • BCAA(分岐鎖アミノ酸) | △ |
| • L-カルニチン, CoQ10 | 可能性？ |
| • 消化管運動亢進薬(例:メトクロプラミド) | △ |
| • 運動療法 | ○ |
| • 栄養指導・栄養教育 | ○ |
| • チーム医療と集学的アプローチ | ○ |
| • その他:インスリン, サリドマイド, グレリンなど | ？ |

がんによる代謝異常

Abbottラインカンファ プロシユアスライドキットより

がんに対する免疫応答

EPA

炎症性サイトカイン産生
IL-1, IL6, TNF- α など

食欲不振

CRP上昇

摂食量の低下

安静時エネルギー消費量 (REE) 上昇

糖脂質タンパク質
代謝の変化

除脂肪体重
(LBM) 減少

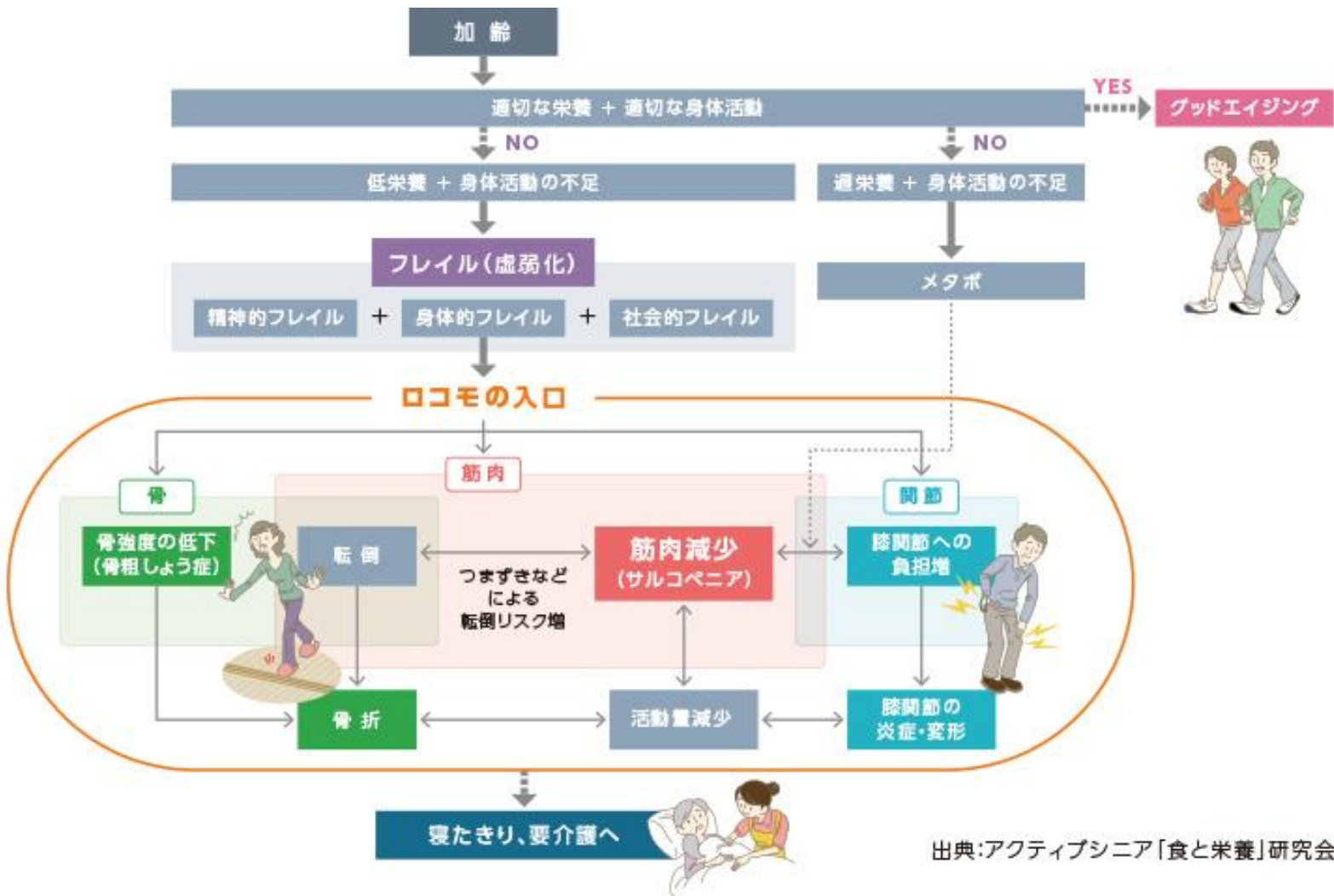
がんの放出因子

EPA

たんぱく質分解誘導因子 (PIF) 増加

炎症, 体重減少, 脂肪喪失, 筋消耗を伴う悪液質により, 予後不良

サルコペニアの改善:ロイシン?



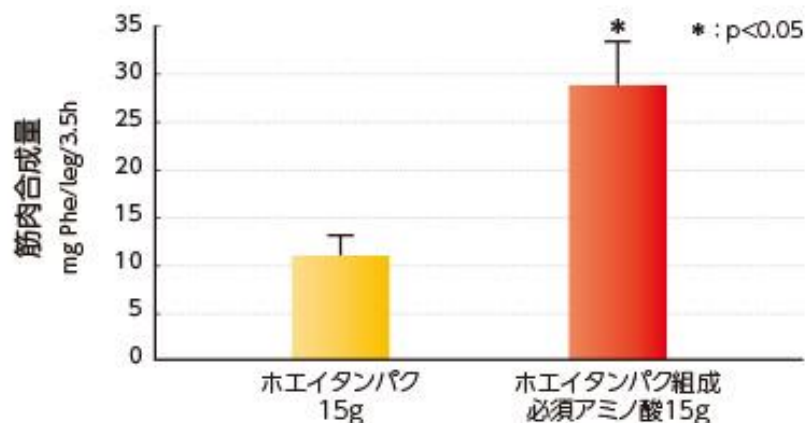
出典:アクティブシニア「食と栄養」研究会

加齢による筋肉減少(サルコペニア)対策には、
ロイシン高配合必須アミノ酸が有効です。

筋肉合成促進効果

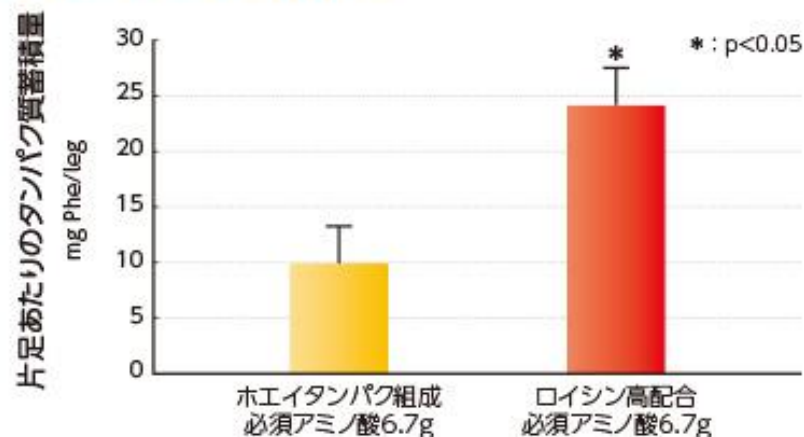
ホエイタンパク < ホエイタンパク組成
必須アミノ酸 < ロイシン高配合
必須アミノ酸

アミノ酸およびタンパクの摂取による筋タンパク合成量の比較



Paddon-Jones Exp Gerontol 2006 を改変

試験方法：高齢者にホエイタンパク15gと、ホエイタンパク組成必須アミノ酸15gを摂取させ、筋タンパク質の蓄積量を測定。



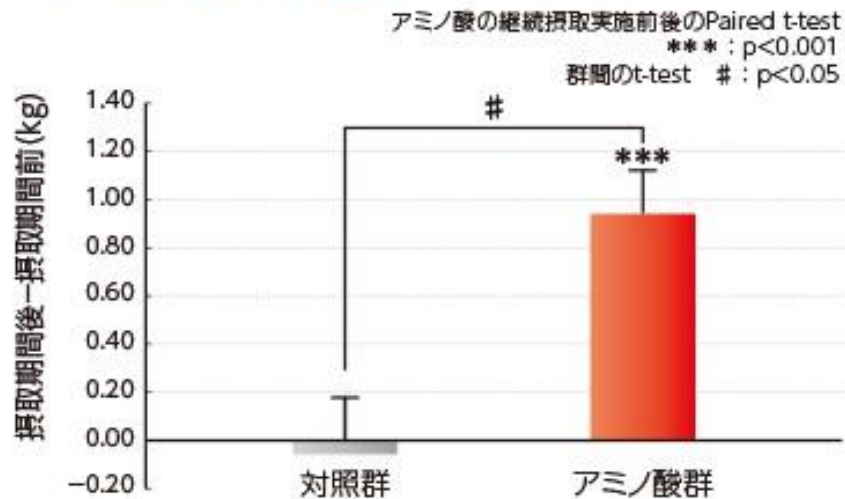
Katsanos, et al. Am J. Physiol. Endocrinol Metab. 2006 を改変

試験方法：高齢者(男性12人、女性8人、平均年齢約66歳)にホエイタンパク組成の必須アミノ酸6.7gとロイシン高配合必須アミノ酸6.7gを単回摂取させ、摂取後から3.5時間後までにおける筋タンパク質の蓄積量を測定。

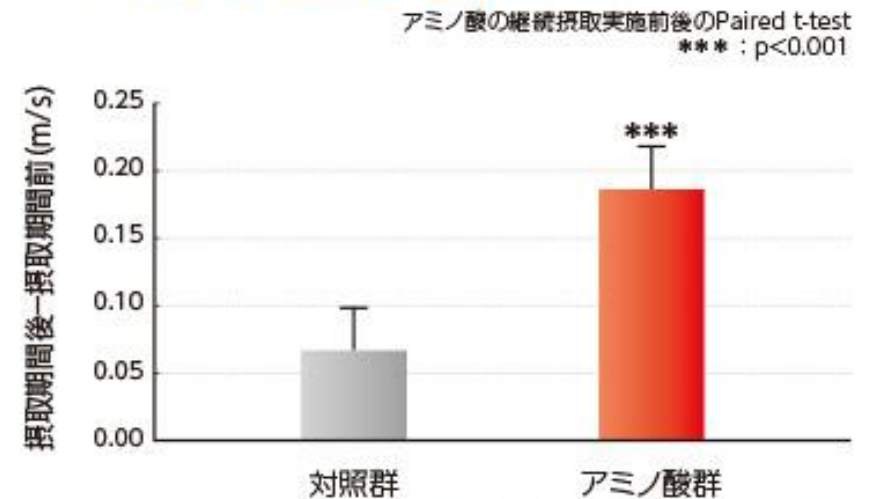
味の素ホームページより

ロイシン高配合必須アミノ酸の継続摂取は、
筋肉合成を促進すると共に、運動機能も改善します。

除脂肪体重の変化



最大歩行速度の変化



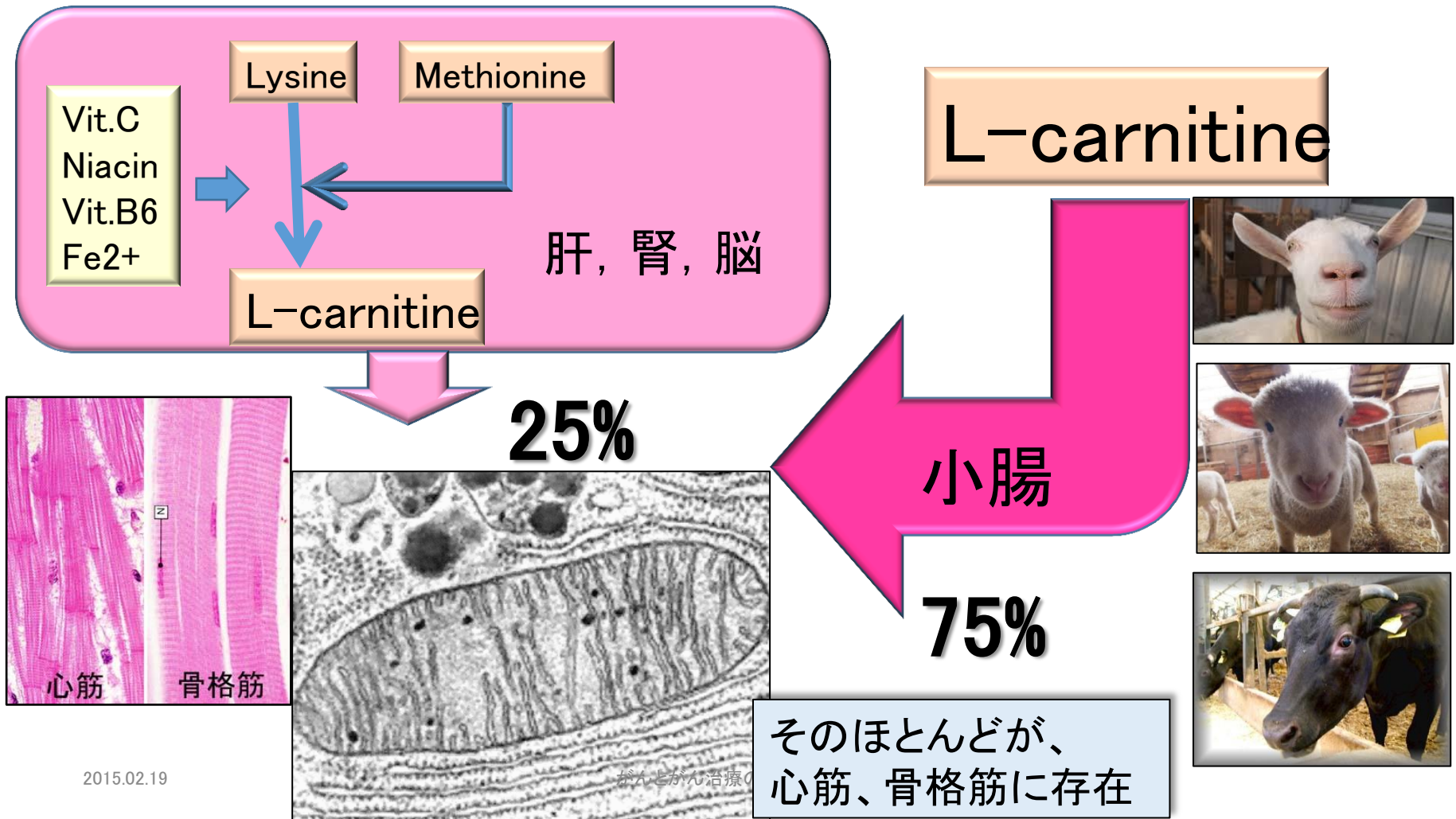
加藤弘之, 第64回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集, 2010, p198

試験方法：75歳以上の女性に、ロイシン高配合必須アミノ酸を3g×2回/日、3ヶ月間摂取させ、摂取期間前後の除脂肪体重と最大歩行速度を測定。

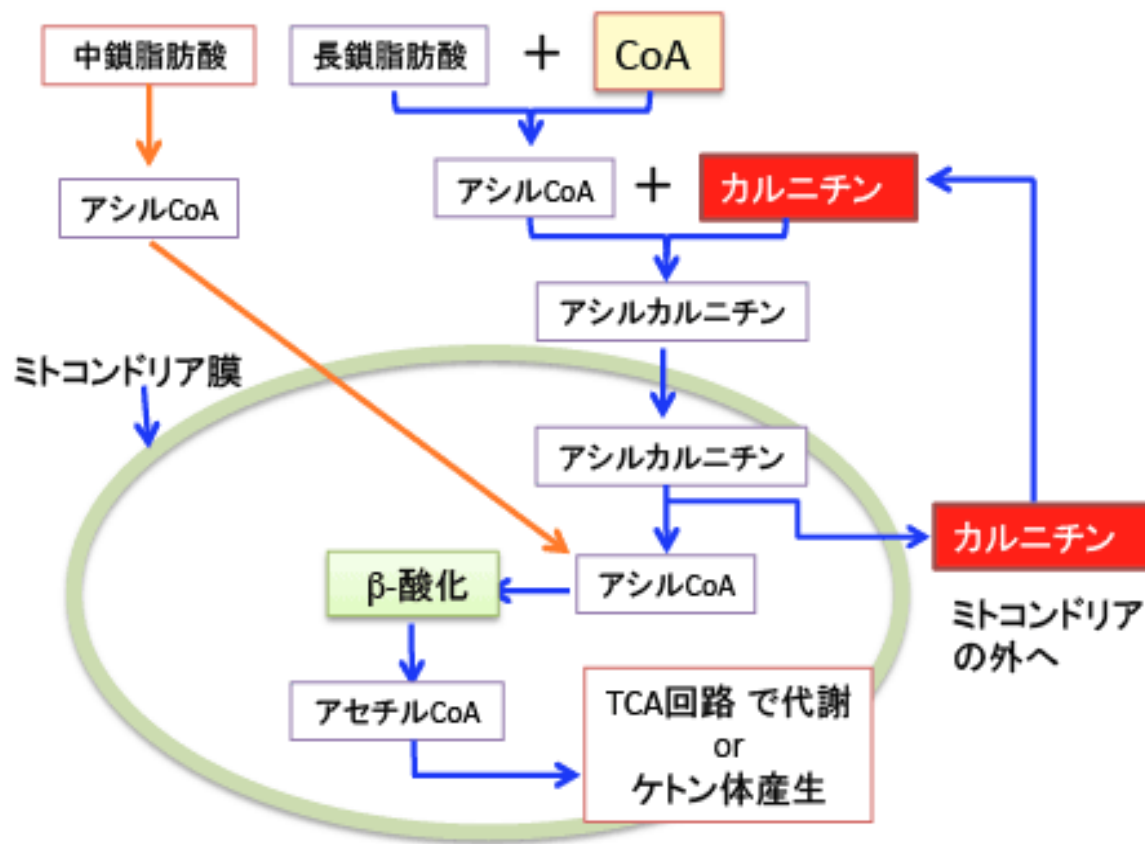
味の素ホームページより

L-carnitine(カルニチン)とは？

Conditionally essential nutrients



L-カルニチンと、ミトコンドリア



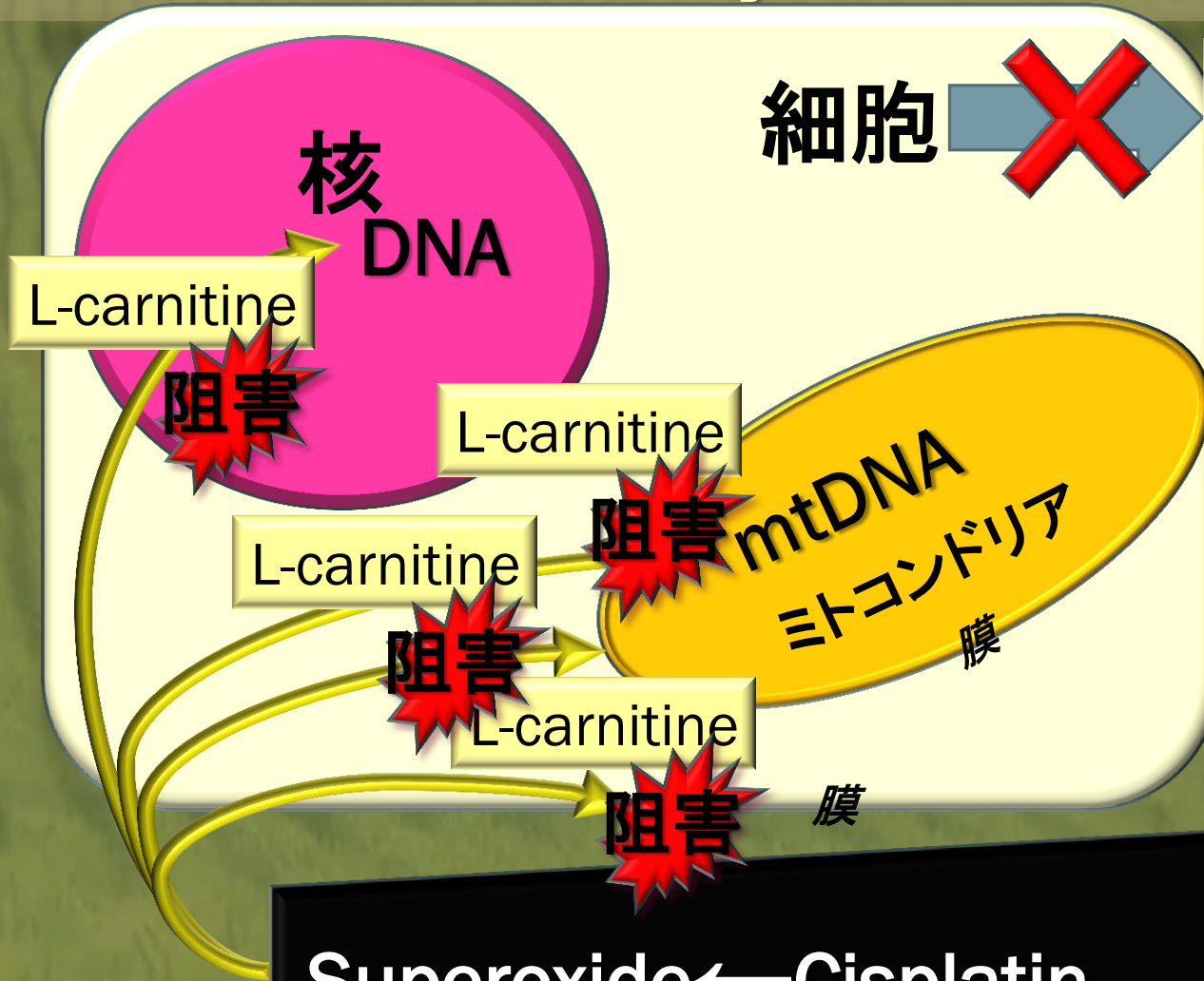
バルプロ酸内服患者や、
長期透析患者での
L-カルニチン投与の有効性

骨格筋力低下運動能
透析中の筋肉のこわばり・け
いれん疲労など

L-カルニチンは脂肪酸と結合し、
脂肪酸をミトコンドリアの内部に運搬

313) L-カルニチンとアセチル-L-カルニチンの新たな抗がん作用: ヒストンアセチル化作用 - 「漢方がん治療」を考える

Cisplatin Induced Injury of the kidney and small intestine



Apoptosis

※The protective effects of carnitine and its acyl esters might reflect their activities to improve energy metabolism and repair oxidized membrane/lipid bilayers.

Superoxide ← Cisplatin

参考: L-carnitine inhibits cisplatin-induced injury of the kidney and small intestine, BaoJun Chang, Archives of Biochemistry and Biophysics 405(2002) 55-64

まとめ

- 癌に負けない，治療を継続するための栄養療法は，まだ，発展途上
- 運動療法，栄養指導・栄養教育，チーム医療と集学的アプローチが，エビデンスのある治療
- サルコペニアに対するロイシンや，がん悪液質に対するEPA，化学療法の副作用を軽減するL-カルニチンなど可能性が，・・・