

○ がん悪液質と

治療薬について



がん悪液質は、がんに伴う体重減少（特に筋肉量の減少）や食欲不振を特徴とする複合的な代謝異常症候群です。がん悪液質は患者さんの生活の質（QOL）や予後などに対して顕著な影響を及ぼすことが分かってきていますが、これまでに国内でがん悪液質の治療薬として承認された薬剤はありませんでした。

しかし、2021年4月に「非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌におけるがん悪液質」の効能または効果があるアナモレリン（商品名：エドルミズ®錠）が発売となりました。アナモレリンは、国内で治療法がなかったがん悪液質に対する新しい治療選択肢となり、患者さんのQOLの改善に貢献できるものと期待されています。

そこで今回、がん悪液質と治療薬について以下に紹介します。

● 悪液質とは

悪液質（Cachexia）とは「何らかの原因疾患によって体内でたんぱく質が合成できず、逆に筋肉内のたんぱく質が破壊されることで栄養不良状態が生じ衰弱した状態」を指す言葉として古くから用いられてきました。しかし、その病態は複雑で明確な定義が無く、あいまいな概念でした。

2006年に行われたコンセンサス会議では、「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、脂肪量の減少の有無に関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。」と定義されました。

また、2011年に発行された「悪液質に対するガイドライン（EPCRCガイドライン）」ではがんの特性を考慮し、「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（脂肪量減少の有無にかかわらず）を特徴とする多因子性の症候群」と定義されています。

● QOLに与える影響

悪液質は悪性腫瘍だけでなく、心不全、慢性肺疾患、腎疾患など、多くの基礎疾患に合併して見られる病態です。

悪液質発生の機序はいまだ不明な点が多いですが、近年その病態が解明しつつあり、食欲

低下や炎症反応の亢進状態、インスリンへの抵抗性、蛋白異化状態の亢進など、複合的な代謝障害であることがわかってきています。

例えば、がん患者の場合、原発部位や進行度により差はあるものの、食欲不振や体重減少に陥り、次第に栄養不良となることが多く、中等度の食欲不振はがん患者の半数以上に、また、体重減少は30～80%に認められていると報告されています。

がん悪液質が進行すると、痩せた外見や食が細くなることを気にして、外出や外食を控えたり、人に会うことに抵抗を感じたりしてしまいます。また、痩せた姿を見ると家族は何とか少しでも食べてほしいと願い、その思いが本人との対立関係を引き起こしてしまうこともあります。このように、悪液質によって社会的な孤立状態を引き起こしやすく、QOLの低下につながることもあります(図1)。

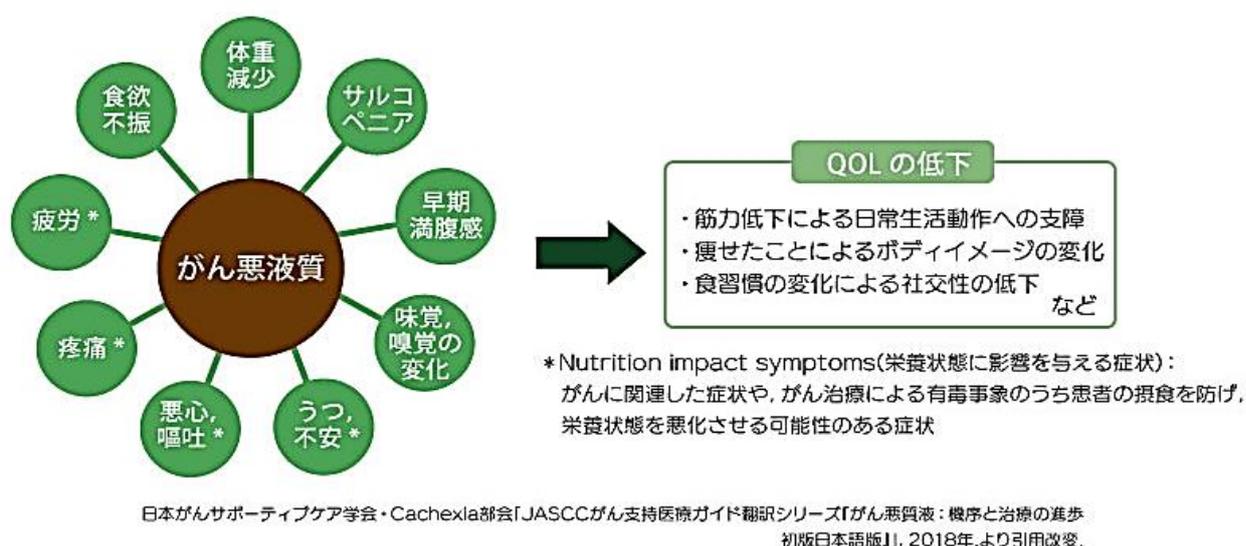


図1：がん悪液質を伴う患者に見られる症状

● 悪液質のステージ分類

悪液質には「前悪液質」、「悪液質」、「不応性悪液質」の3つのステージがあり、すべての悪液質患者がエンド・オブ・ライフの段階にあるわけではありません(図2)。

一般的に前悪液質～悪液質の段階では可逆的とされていますが、進行した悪液質における栄養障害の改善は困難であり、予防がより重要であるとされています。

典型的な悪液質の症状を示さず、慢性疾患を合併した患者の食欲不振や代謝異常などの兆候を認めた場合は、前悪液質を疑って評価し、栄養サポートを行っていくことがより重要と

なります。兆候が軽度な早期の状態から栄養サポートを行うことにより、栄養不良の進行を遅らせたり、他の原因による栄養不良を改善する可能性が高くなります。

但し、不応性悪液質の状態になってから過度に介入することはかえって本人の負担を増大させてしまう可能性があります。不応性悪液質の場合は、緩和的治療を目的としつつ、栄養補助食品の提案や食べ方や調理方法の工夫などを取り入れていく必要があります。

がん悪液質			
ステージ	前悪液質 (pre-cachexia)	悪液質 (cachexia)	不応性悪液質 (refractory-cachexia)
介入	集学的な(薬物・運動・栄養・心理療法など) 早期介入が必要とされる		緩和的治療を主体とする
臨床的特徴	<ul style="list-style-type: none"> 過去6ヵ月間の体重減少\leq5% 食欲不振・代謝異常 	<ul style="list-style-type: none"> 経口摂取不良/全身性炎症を伴う 	<ul style="list-style-type: none"> 悪液質の症状に加え、異化亢進し、抗がん治療に抵抗性を示す PS不良 (WHOの基準でPS 3または4) 予測生存期間<3ヵ月
診断基準		<ul style="list-style-type: none"> ①過去6ヵ月間の体重減少>5% ②BMI<20, 体重減少>2% ③サルコペニア*, 体重減少>2% 上記①, ②, ③のいずれか 	

* DXA(dual energy X-Ray absorptiometry), BIA(bioelectrical impedance analysis), CT, 上腕三頭筋面積などにより診断。

図2：がん悪液質のステージ分類

● 治療薬について

がん悪液質の治療薬であるアナモレリンは選択的かつ新規の経口グレリン様作用薬です。グレリンは、主に胃から分泌される内在性ペプチドです。グレリンがその受容体に結合すると、体重、筋肉量、食欲および代謝を調節する複数の経路を刺激します。アナモレリンは、がん悪液質の患者さんにおける体重および筋肉量の増加並びに食欲の増加効果を示しています。

アナモレリンは、グレリン受容体である GHS-R_{1a} (成長ホルモン放出促進因子受容体タイプ 1a) を作動して作用を発現します。GHS-R_{1a} は多くの組織に分布し、脳下垂体では成長ホルモン (GH) の放出、視床下部では食欲の亢進に関与しています。

脳下垂体から分泌された GH は、肝臓からインスリン様成長因子-1 (IGF-1) を分泌させ、IGF-1 は筋肉の蛋白合成を促進させます。アナモレリンは、GHS-R_{1a} の活性化を介して GH の分泌を促進するとともに食欲を亢進することで、筋肉量及び体重増加作用を示すことが考えられています (図3)。



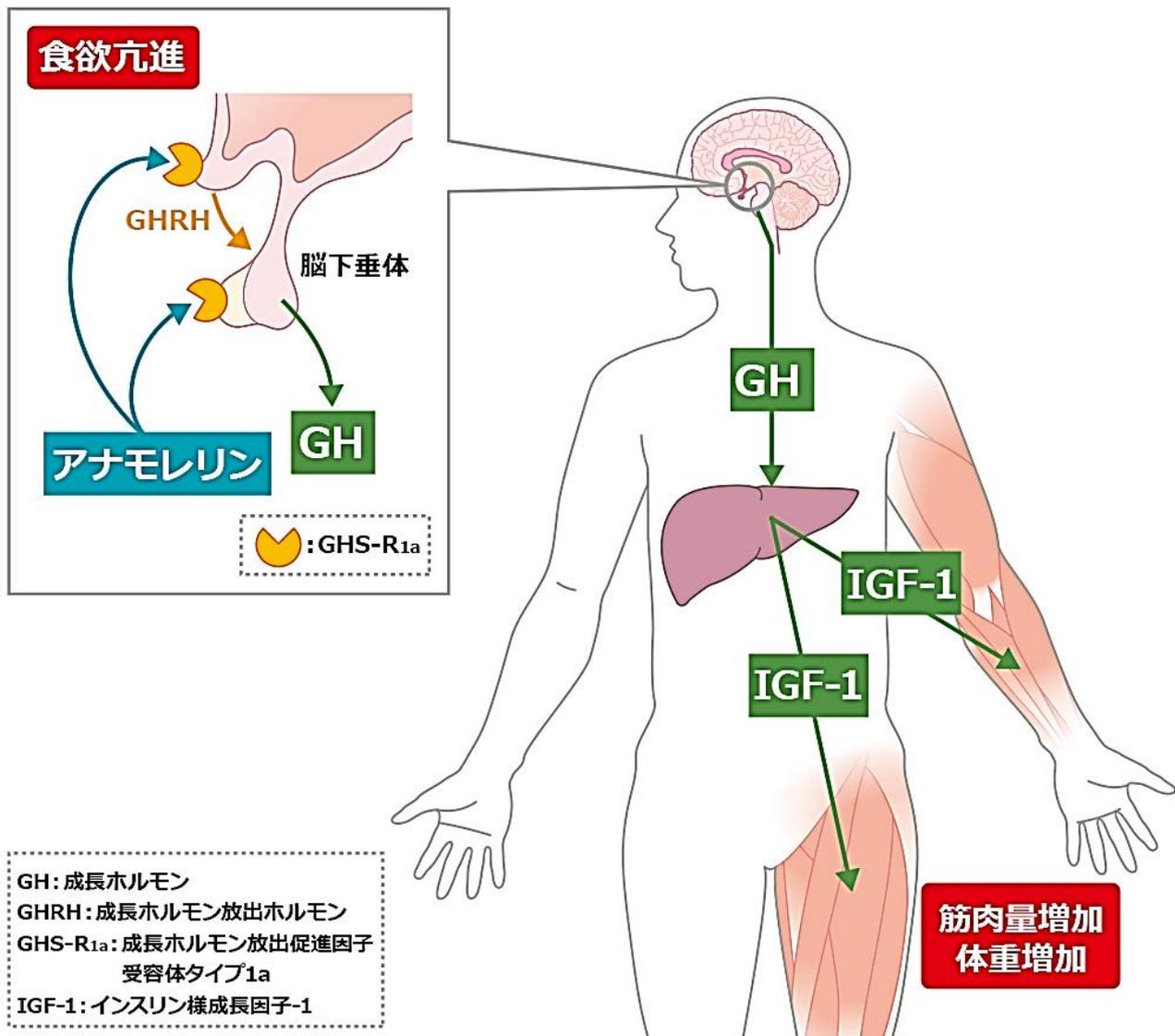


図3：アナモレリンの作用機序

(参考文献)

- ・日本終末期ケア協会ホームページ
- ・小野薬品工業株式会社ホームページ

(オノ オンコロジー) エドルミズ作用機序

より抜粋・加筆