

特集：がんと栄養**がんと栄養不良（がん悪液質）
— 消化器がんを中心に —**

高山 哲治, 竹中英喬, 竹内 尚

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態予防医学講座消化器内科学分野

(平成21年6月22日受付)

(平成21年6月30日受理)

がん患者はしばしば栄養不良に陥り、QOLの低下のみならず体力や抵抗力の低下をきたし、生存期間の短縮に繋がる。がん患者が栄養不良になる原因としては、食欲不振や摂食障害、代謝異常、サイトカインやホルモンの異常、慢性出血や蛋白漏出、がん細胞による栄養素の消費、などが挙げられている。がん患者を適切に治療するためには、栄養状態を正しく評価し、適切な方法で栄養を補給することが必要である。

はじめに

がん患者は種々の原因によりしばしば栄養不良に陥り、体力及び抵抗力の低下によりQOLが低下するのみならず、しばしば感染症を併発し、結果的に生存期間の短縮を招く。とくに、消化器がんでは、高頻度に栄養不良をきたし、大部分の症例では多かれ少なかれ栄養障害を呈する。そのため、がん患者の栄養状態を適切に評価し、栄養素を適切な方法で供給することはがん治療を行なううえで極めて重要である。

がん患者が栄養不良になる機序

がん患者が栄養不良になる機序としては、1) 食欲不振や摂食障害、2) 代謝異常、3) サイトカインやホルモンの異常、4) 慢性出血や蛋白漏出、5) がん細胞による栄養素の消費、などが挙げられている。

1) 食欲不振及び摂食障害

がん患者において食欲不振、摂食障害をきたす原因として表1に示すものが挙げられる。

表1 がん患者における食欲不振および摂食障害の原因

1. 持続するがん性疼痛
2. 便秘
3. 抗癌剤による吐気
4. がん性腹膜炎, 多発性肝転移
5. 腸閉塞, がんによる消化管閉塞
6. 精神的ストレス

a) 持続するがん性疼痛

進行がんでは、がん種を問わず神経の圧排、骨転移などにより持続する痛みを生じる。この痛みは持続性であり、食欲不振の原因となる。とくに、消化器がんにより腹腔神経節などを圧迫されて腹痛を自覚するようになると強い食欲低下をきたす。

b) 便秘

進行がんでは、モルヒネを初めとするオピオイド鎮痛薬を投与することが多く、その副作用として便秘をきたす。モルヒネは、鎮痛作用を有する $\mu 1$ 受容体に結合するが、同時に腸蠕動を抑制する $\mu 2$ 受容体にも結合するため便秘をきたす。便秘により腹部膨満感や不快感を自覚し、食欲の低下をきたす。最近では、 $\mu 2$ 受容体には結合しにくいフェンタニル（貼付剤）などのオピオイドがしばしば用いられる¹⁾。

c) 抗がん剤による嘔気

抗がん剤は、通常小腸のセロトニン受容体を介して嘔気を惹起する。2000年に入ってから、抗がん剤の悪心、嘔吐を防ぐためにセロトニン受容体の特異的に阻害する薬剤が開発され、悪心、嘔吐が著明に抑制されるようになり、外来化学療法が可能となった²⁾。実際の臨床の現場では、セロトニン受容体阻害剤とステロイド剤（デキ

サメサゾンなど)が併用され、さらにメトクロプラミド(プリンペラン)、ドンペリドン(ナウゼリン)なども併用され、抗がん剤そのものの悪心、嘔吐はかなり軽減されている。

d) がん性腹膜炎, 多発肝転移

がん性腹膜炎により腹水が貯留し、腹部膨満感を自覚するようになると摂食困難となる。進行すると腸閉塞に至り、摂食不能となることがある。腹水の穿刺排液を行なうと自覚症状は改善するが、腹水中には多量の蛋白質が含まれているため、栄養不良はますます進行する。しばしば、抗がん剤を腹腔内に投与して再貯留を防ぐ試みが為されている。また、多数性の肝転移巣が増大すると、腹部膨満感を自覚して食欲不振となる。さらに、肝皮膜が大きく進展され、進展痛を自覚するとますます摂食が困難となる。

e) がんによる消化管閉塞

消化管原発のがんや消化管に転移したがんが増大して管腔を閉塞すると腸閉塞(イレウス)となる。このように腸閉塞となった症例では、経口摂食が完全に不能となり、人工肛門を造設する必要がある。

f) 精神的ストレス

がん患者は、がんの告知を受けることにより強い精神的ストレスを感じる。また、病気や治療に対する不安、家族や生活に対する不安、金銭的な不安も加わり、食欲低下はますます低下することが多い。

2) 代謝異常

がん患者では、糖質代謝、脂質代謝、蛋白質代謝の全てに異常を生じることが明らかにされている(表2)³⁾。

一般に、がん患者では糖代謝が亢進し、肝の糖新生も亢進している。しかし、末梢組織においてはインシュリン感受性が低下し、耐糖能異常をきたしている。このため、摂食した糖分、あるいは点滴した糖分を十分に代謝することができず、結果的に栄養不良を引き起こす。脂質代謝では、末梢の脂質の動員と酸化が促進し、脂質の蓄えが減少する。その結果、血清中グリセロールと遊離脂肪酸が上昇する。このように、脂質の異化が促進する機序の詳細は不明であるが、脂質(中性脂肪)を分解するlipoprotein lipase 活性の亢進、などが報告されている。脂質の合成については、減少する、増加する、など種々の報告がある。

蛋白質の代謝では、筋肉における蛋白質の合成は低下するが、異化は促進されるため、筋萎縮が起こる。一方、肝では急性期蛋白質の合成が亢進する。

がん患者では、以上のような糖、脂質、蛋白質の三大栄養素の代謝異常をきたすことにより栄養不良となる。

表2 がん患者における代謝異常

栄養素	異常
蛋白質の代謝	
全身の蛋白質の異化	亢進
筋肉の蛋白質合成	低下
肝の蛋白質合成(急性期蛋白)	亢進
蛋白質の回転(ターンオーバー)	亢進
糖質の代謝	
インシュリン感受性	低下
肝の糖新生	亢進
糖の回転(ターンオーバー)	亢進
脂質の代謝	
脂質の分解	亢進
脂質の合成	亢進または低下
Lipoprotein lipase 活性	亢進
血清遊離脂肪酸	増加

3) サイトカインやホルモンの異常

がん患者では、しばしばTNF- α 、Interleukin-1、Interleukin-6、Interferon- γ 、などの血中サイトカインの上昇を認める⁴⁾。これらの高サイトカイン血症は、互いに密接に関連してネットワーク(サイトカインネットワーク)を作り、種々の代謝異常をきたすと考えられている。代謝異常をきたす詳細な機序は未だ良く解明されていないが、一般に、これらの高サイトカイン血症は蛋白質、脂質などを異化するように働く。また、TNF- α やInterleukin-1は、インシュリン感受性を低下させ、耐糖能異常をきたす。

一方、がん患者では、食欲増進作用を有するペプチドホルモンであるグレリンが低下し、食欲不振を起こすことが報告されている⁵⁾。また、同様に食欲増進作用を有するニューロペプチドYや食欲抑制に働くレプチンなどが関与することも示唆されている。

4) 慢性出血や蛋白漏出

がんは、しばしば出血をきたす疾患であり、出血により鉄分を失い鉄欠乏性貧血になり、蛋白質などの栄養素を失い栄養不良になる。特に消化器がんでは、消化管に慢性持続性の出血をきたし、貧血や低蛋白血症の原因となる。

5) がん細胞による栄養素の消費

がん細胞は、宿主の栄養状態にかかわらず、活発に増殖を続けることにより宿主の栄養素を消費する。そのため、古くから、がん患者ではがん細胞により栄養素が消費され、栄養不良になると考えられてきた。最近、こ

のようながん細胞の増殖が宿主の栄養をどれほど消費するのか議論になっている。

栄養の評価

がん患者における栄養の評価方法は専門書に譲るが、身体計測法、生化学検査、主観的包括的評価 (Subjective global assessment; SGA), などがある (表3)⁶⁾。実際の臨床の場では、体重などの測定や、血中総蛋白、アルブミン、などの生化学検査、などが用いられていることが多い。

表3 栄養の評価方法

主観的包括的評価 Subjective Global Assessment (SGA) A. 患者の記録 体重の変化, 食物摂取の変化, 消化器症状, 機能障害, B. 身体所見 皮下脂肪, 筋肉萎縮, 浮腫 C. 主観的包括的評価
客観的包括的評価 Objective Global Assessment (OGA) (1) 身体計測法 身長・体重: 体重変化率, 身長体重比, BMI, %平常時体重, %標準体重 (2) 皮下脂肪厚測定 上腕三頭筋の皮下脂肪厚, 上腕筋囲, などを測定 (3) 血液・生化学的指標 血清総タンパク, アルブミン, コレステロール, コリンエステラーゼ, 抹消血中総リンパ球数 クレアチニン身長係数 (尿中クレアチニン), 血中ビタミン・ミネラル,

栄養の補給

栄養の補給は、経口栄養摂取、経管栄養、胃瘻、腸瘻からの栄養補給、末梢静脈、中心静脈からの栄養補給に分けられる (表4)。経口摂取可能な症例では、経口的に栄養価の高い食物や経口栄養補助食品 (サプリメント) を摂取する。また、半消化体であるエンシュアリキドを経口することもある。何らかの原因により嚥下障害のある症例では、経鼻的に胃管を挿入し、経管的に前述の流動食を投与する。但し、経鼻的にチューブを留置することは、鼻の痛みなどの原因になるため、しばしば胃瘻を造設する。以前は、外科的に胃瘻を造設したが、最近経皮内視鏡的胃瘻造設術 (Percutaneous endoscopic gastrostomy; PEG) がルーチンで行なわれるようになった。

PEGの造設方法も以前とは異なり、多くの施設では安全性の高い腹壁固定法が用いられている。

経静脈栄養には、末梢静脈栄養と中心静脈栄養がある。末梢静脈栄養は、手足などの末梢静脈から栄養を点滴静脈内投与する方法であり、比較的容易に行なえる反面、流す点滴の液体の濃度が高いと静脈が炎症を起こすため、生命を維持するために必要なカロリーの栄養素を全て補給することはできない。一方、中心静脈栄養は、心臓に近い太い静脈までカテーテルを挿入し、高カロリー、高濃度の栄養を補給するものであり、生命の維持に必要な十分な栄養分の補給が加納となる。但し、カテーテルの感染には十分注意する必要がある。

表4 栄養の補給方法

1. 経口摂取 2. 経管栄養 3. 経静脈栄養	1) 胃管 2) 胃瘻 (内視鏡的あるいは開腹による胃瘻造設) 3) 腸瘻 1) 末梢静脈からの栄養 2) 中心静脈栄養
--------------------------------	--------------------------------------------------------------------------

おわりに

がん患者の栄養不良をきたす原因が少しずつ解明されつつある。この原因を明らかにし、栄養を正しく評価し、適切に補給することはがん治療を効果的に行なうために重要であり、今後ますますがん患者の栄養評価、栄養管理の方法が発展すると考えられる。

文 献

- 鍋島俊隆: オピオイド受容体のサブタイプとその特性. 緩和医療学, 11: 49-154, 2009
- 高野利実: 抗悪性腫瘍薬の副作用対策 副作用とその対策 消化管毒性. 日本臨床, 67 (増刊号), がん薬物療法学: 487-491, 2009
- Nitenberg, G., Raynard, B.: Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 34: 137-168, 2000
- 佐藤元信: サイトカイン/増殖因子およびその受容体と分子標的療法. Biotherapy, 21: 217-227, 2007
- 浅川明弘, 藤宮峯子, 乾 明夫: 消化管運動と消化管ホルモン グレリン, モチリンを中心に. G. I. Research, 14: 246-252, 2006

- 6) 日本静脈経腸栄養学会 NST プロジェクト
: 栄養状態の主観的包括的評価

*Cancer and malnutrition
-particularly malnutrition in patients with cancer of digestive organs-*

Tetsuji Takayama, Hidetaka Takenaka, and Hisashi Takeuchi

*Department of Gastroenterology and Oncology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School,
Tokushima, Japan*

SUMMARY

A majority of patients with cancer, in particularly cancer of digestive organs, shows malnutrition, leading to worse quality of life and occurrence of several complications. Mechanisms of being malnutrition include anorexia, abnormally affected metabolism, hypercytokinemia, chronic loss of blood, and consumption of nutrition by cancer growing. Nutritional states should be evaluated periodically by somatometry, blood chemistry, subjective nutritional assessment (SGA), and so on. On the basis of the assessment of nutrition, appropriate supplementation of nutrition should be performed. The routs of nutritional supplementation include oral ingestion, tubural feeding, gastrostomy tube, enterostomy tube, peripheral parenteral nutrition and intravenous hyperalimination. Thus, appropriate nutritional administration in patients with cancer leads to better outcome of cancer treatment.

Key words : cancer, malnutrition, anorexia, hypercytokinemia