

サイエンスへの招待

がん関連疲労を理解する

東京理科大学 薬学部 薬学科 准教授 **吉澤** よしざわ かずみ
一巳

はじめに

疲労は、我々が日常的に経験している感覚で、発熱や痛みとともに身体の内平衡（恒常性）の乱れを知らせる3大アラーム機構の一つです。疲労の要因はさまざまですが、一般的には「エネルギー不足が原因となって苦痛や種々の機能の低下が引き起こされる状態」と表現されます。通常の疲労は、休息と睡眠によって回復しやすいものですが、今回紹介するがん関連疲労は、休息や睡眠だけではなかなか改善しないため、患者を苦しめる要因となっています。

がん関連疲労はがん患者において発生頻度の高い症状で、抗がん剤治療（化学療法）や放射線療法に伴って生じるほか、長期生存者（がんサバイバー）においても30%以上、進行がん患者では50%以上が経験している症状です。このように多くのがん患者が経験する疲労ですが、その緩和（改善）方法は確立されておらず、対処困難な症状の一つとなってい

ます。

がん関連疲労の要因と特徴

がん関連疲労は、「がんまたはがん治療に関連したつらさを伴う持続的、主観的な疲労感または消耗感」と定義されます。がん関連疲労は現在の活動に比例せず普段の生活を妨げるだけでなく、がん治療の継続にも影響を及ぼします。また、がん関連疲労は身体的、かつ精神的な側面を持つ多次元的な症状で、がん治療のどの段階でも経験し得るものです。がん関連疲労の要因として、腫瘍自身、がん治療（化学療法、放射線療法および手術療法）、抑うつや不安、不眠、薬物、疼痛、悪心・嘔吐、下痢、栄養不良、貧血、感染、電解質異常などが知られており、実際にはこれらの多くの因子が多次的に影響して疲労感が生じると考えられています（図1）。

例えば、血液がん患者は、重度の貧血によって疲労を感じる場合があります。また、骨髄抑制に伴う貧血や悪心・嘔吐、食欲不振による栄養障害が問題となる抗がん剤を用いた治療では特に疲労が出現しやすいといわれています（図2）。日本における調査では、がん化学療法に伴う疲労は70%以上の患者に認められており、米国での研究でも嘔気や脱毛とともに80%以上の患者が疲労を経験していると報告しています。一方、放射線治療を受ける頭頸部がん、子宮がん、乳がんの患者を

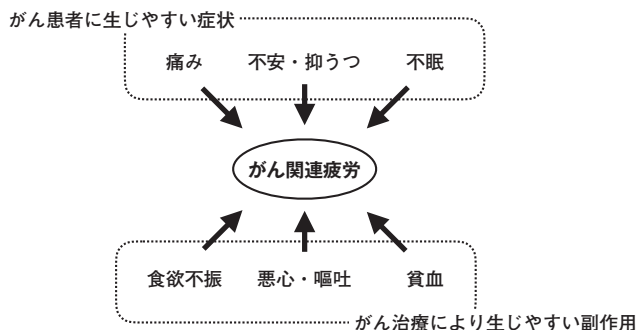


図1 がん関連疲労の主な要因

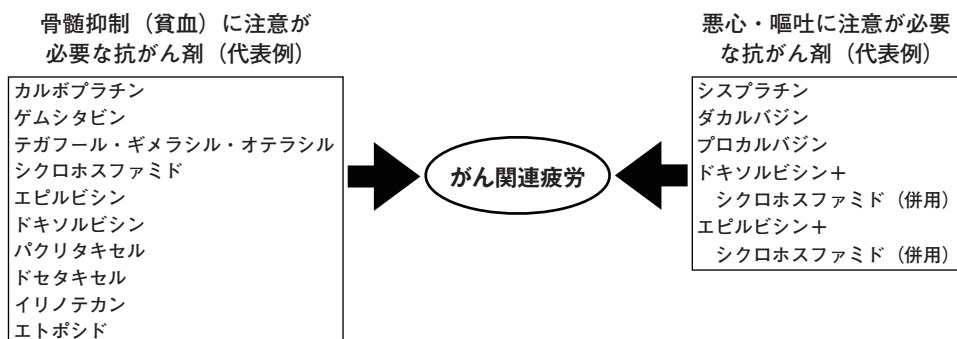


図2 抗がん剤の副作用とがん関連疲労の関係

対象にした調査では、70%以上の患者に疲労が認められています。

がん関連疲労の指標と評価

「疲れた」という症状は、「痛い」や「つらい」などと同じように主観的なものなので、症状の程度を相手（例えば、医療者）へ正確に伝えるのは難しいものです。また、がん関連疲労はさまざまな要因がからみ合った症状であるため、何が原因なのかを評価（アセスメント）するのも困難です。そのため、医療者は患者の訴えを聞いてその程度を明らかにするとともに、スクリーニングツールを用いて客観的に評価して症状を過不足なく理解することが必要となります。

具体的には、「ここ1週間の疲れやすさやだるさは、数字の0から10段階でいうとどれくらいでしょう」という単純な質問やアンケート用紙を用いて疲労の程度と他の症状との関連性を評価する方法があります。一方、体温、血圧、血糖値のように身近で簡単に数値で測れるものが、疲労の指標にもあれば良いとの発想から、さまざまな原因物質・バイオマーカーの探索が行われています。

例えば、酸化ストレスや免疫力の低下など疲労との関連性が深いものの中からバイオマーカーを見つけようという研究が多くなされています。しかし、決定的なバイオマーカーはまだ確立されていません。今後のさらなる研究で、「スマホで簡単に疲労度チェッ

ク」なんていう日が来ることを期待したいと思います。

疲労の原因物質

孫子の兵法ではありませんが、戦に勝つためにはまず敵を知ることです。つまり、疲労を治療するためには、疲労の原因を探索し、それを標的とした治療法を確立する必要があります。近年のさまざまな研究により、疲労の原因と思われる「容疑者」をいくつか紹介します。

1. 乳酸

疲労物質といえば、「乳酸」が有名です。その発端となった研究成果は、運動時にエネルギーの供給が追いつかないために起こるアデノシン3リン酸（ATP）の低下と乳酸の増加です。以前は、この増加した乳酸が筋肉疲労を脳へと伝えているのだと考えられていました。しかし現在では、脳内のグリア細胞で乳酸が生成され、神経細胞のエネルギー源として供給されていることが分かっています。つまり、乳酸は疲労原因物質ではなく、エネルギー源として生成されるというのが最近の見解です。

2. トリプトファン

激しい運動の後には、血中のアミノ酸組成が変化し、芳香族アミノ酸であるトリプトファンの増加と分岐鎖アミノ酸であるバリン・ロイシン・イソロイシンの低下がみられます。これらのアミノ酸は共通の輸送系を使っ

て競合的に脳内へ移行するため、分岐鎖アミノ酸の血中濃度が低下すると、相対的にトリプトファンの脳内濃度が増加します。

トリプトファンは、古くから睡眠やうつ病との関連性が指摘されているセロトニンと概日リズム（約24時間周期で変動する生理現象）に関連するメラトニンの原料なので、結果として運動後の脳内ではセロトニンとメラトニンの濃度が増加し、眠気を誘導しやすくなると考えられます。この機構は、眠気を誘導して休息を促すことにつながっているのかもしれませんが。しかし最近の研究では、疲労を感じている脳内では、セロトニンの濃度が低下していること、セロトニンを増やす薬が疲労モデル動物の行動量を増やすこと、が明らかとなっています。そのため、セロトニンが疲労物質であるとの見解は否定的ですが、トリプトファンとそれを原料として生成される代謝産物は、何らかの形で疲労と関わっているのではないかと考えられます。

3. 酸化ストレス

生命活動を維持するために、エネルギー産生は欠かすことができません。ミトコンドリアは、エネルギー源であるATPを産生する場ですが、ATPと同時に活性酸素も生成されます。ミトコンドリアには、生成された活性酸素を除去する抗酸化機構があるので、生体内では活性酸素の生成と抗酸化防御機構のバランスが取れています。しかし、過度なエネルギー消費によりエネルギー産生の需要が増加すると、生成される活性酸素も多くなり、抗酸化防御機構とのバランスが崩れてしまいます。この状態を酸化ストレス状態といいます。酸化ストレスは疲労原因物質の容疑者であり、酸化ストレスによる神経細胞の傷害が疲労へとつながると考えられています。がん関連疲労との関連性を考えると、シスプラチンなどいくつかの抗がん剤や放射線治療で用いられる治療用放射線は、活性酸素を生成してがん細胞を攻撃しますので、酸化ストレス

はがん関連疲労の原因の1つだと思われます。

4. サイトカイン

ウイルス性肝炎や白血病の治療に用いられるインターフェロンは、病原体や腫瘍細胞などの異物の侵入に反応して攻撃するサイトカインの一種です。このインターフェロンの代表的な副作用に疲労があることから、免疫系の調整を担うサイトカインは、疲労の原因物質と考えられています。免疫力の低下と疲労には深い関わりがあり、現在は免疫抑制サイトカインの1つであるトランスフォーミング増殖因子（TGF- β ）が疲労の原因物質として注目されています。このTGF- β は、ストレスとの関係も知られており、ストレスがたまると疲労感が強くなることともよく合致します。また、がん関連疲労との関連性を考えると、TGF- β を介したシグナルは、がんの浸潤や転移に関与するとの報告があるため、がんの進行とがん関連疲労には、TGF- β のような免疫抑制サイトカインが関与している可能性があります。

薬物療法

がん関連疲労の要因はさまざまですので、対処方法も多種多様にならざるを得ません。このことが、緩和方法が確立されていない要因の一つでもあり、がん関連疲労の治療はまさに個別化治療です。敵を知るとともに己を知ること大切ですので、本稿では、がん関連疲労の改善が期待されている薬について概説したいと思います（図3）。

1. 貧血改善薬（造血成長因子）

抗がん剤の代表的な副作用として、骨髄抑制があります。そのうちの1つである赤血球の減少は、貧血の要因となります。造血成長因子であるエリスロポエチンやダルベポエチンは、主に腎性貧血に対して使用される貧血改善薬ですが、抗がん剤治療に伴う貧血に対して、これらの治療薬を使用すると貧血の改善とともに、疲労も改善することが報告され

ています。しかし、エリスロポエチンには血栓症のリスクを高めることや貧血補正のためエリスロポエチン製剤の投与を受けているがん患者は生存期間が短縮してしまうとの報告がなされていることから、その使用については否定的な見解が多いです。

2. 中枢刺激薬

不眠や日中の過剰な眠気などの睡眠障害は、がん患者にはよくみられる症状で、このような睡眠障害もがん関連疲労の要因の一つとなります。ナルコレプシー（過睡症）の治療薬であるメチルフェニデートやモダフィニルといった中枢刺激薬は、多発硬化症やHIV感染症患者の覚醒状態を強め、疲労を減弱させることが明らかとなっています。同様に、がん関連疲労の回復にも有効であることが報告されています。しかしながら、これら中枢刺激薬は、覚せい剤と類似した作用機序を持ち、乱用や精神依存性などの覚せい剤特有の問題が少なからず存在するため、日本では厳しく規制されており常に使用できるものではありません。

また、最近エナジードリンクの過剰摂取が原因と思われるカフェインによる中毒死の報道がなされましたが、エナジードリンクのようなカフェイン含有飲料を疲労改善のために飲む人は多いと思います。カフェインは医薬品としても用いられますが、コーヒーやコーラなどにも含まれる成分で、容易に入手・使用が可能な中枢刺激薬とも言えます。

ここで一つ、我々の基礎研究成果をご紹介します。動物にシスプラチンという抗がん剤を投与すると、運動持久率が低下しますが、カフェインを投与しておく、その運動持久率の低下が抑制されます。つまり、カフェインには疲労予防（改善）作用が認められました。しかし臨床において、がん関連疲労に対する有用性を検討した報告はなく、実際に患者の疲労を改善できるかどうかは不明です。したがって、現時点ではカフェインの疲労改

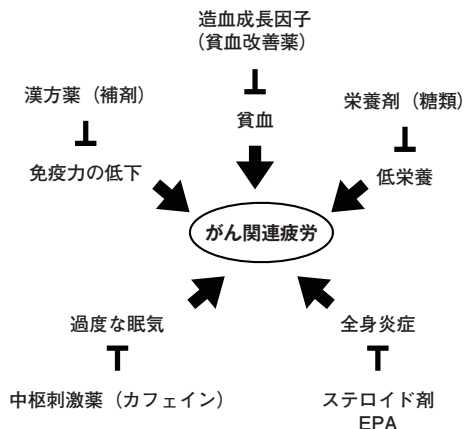


図3 がん関連疲労に対する主な原因別の治療薬

善作用は過度に期待せず、使用する場合は過量投与による中毒に注意して、適正に使用することを心がける必要があります。

3. ステロイド剤

ステロイド剤は、強力な抗炎症作用を持ち、さまざまな炎症性疾患の治療に使われています。また、がんの終末期（例えば、がん悪液質）における疲労感に対して使用されてきました。がん悪液質とは、全身炎症と食欲不振による低栄養状態を主徴とする病態で、蓄えられた体力の激しい消耗によりやせて衰弱した状態です。このような終末期がん患者を対象とした臨床試験において、メチルプレドニゾロンというステロイド剤は食欲や日常活動性を改善させたと報告されています。しかし、ステロイド剤には易感染性、胃腸障害、血糖上昇など多くの副作用が問題となるため、患者の病態や症状の程度を見極めながら選択する必要があります。

4. 漢方薬（補剤）

がん悪液質による食欲不振、がん化学療法副作用による食欲低下、長期治療による疲労や気力の低下などの状態は「気虚」と呼ばれ、補気剤が適応となります。その代表例が補中益気湯^{ほちゆうえつきとう}であり、免疫機能改善作用や栄養状態改善作用、生体防御修復作用を持っています。作用機序に関するエビデンスは不十分ですが、がん患者を対象とした臨床報告に

において補中益気湯の疲労改善作用が認められています。

一方、消耗性による貧血、手術期の出血に伴う貧血やがん化学療法、放射線療法に伴う骨髄抑制、栄養不良による貧血などの状態は「血虚」と呼ばれ、十全大補湯および人參養榮湯がその適応となります。十全大補湯は、補中益気湯や人參養榮湯とともに三大補剤と呼ばれる漢方薬で、特に気虚と血虚の両方が存在する「気血虚」に対して選択されます。構成生薬の薬理作用としては、桂皮、川芎、当帰に tumor necrosis factor (TNF) 活性増強作用が、当帰と茯苓には免疫賦活作用が、黄耆に免疫調整作用があるとされています。胃がん術後のユーエフティー（抗がん剤）内服患者を対象にした臨床試験において、十全大補湯が食欲不振や疲労などの自覚症状を改善したとの報告がなされており、臨床における有用性も蓄積されつつあります。もう一つの人參養榮湯も十全大補湯と同様に「気血虚」に対して用いられる補剤であり、テガフル（抗がん剤）投与患者を対象とした臨床試験において、疲労の改善を認めたとの報告がなされています。

5. サプリメント類（マルチビタミン、L-カルニチン、エイコサペンタエン酸）

慌ただしい現代社会において疲労は身近な

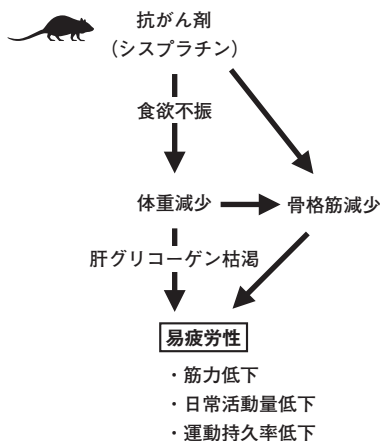


図4 動物実験における抗がん剤の副作用と疲労との関連性

問題の一つであり、疲労改善を目的としたサプリメント類は多数存在します。しかしながら、乳がん患者の疲労にマルチビタミン類を投与しても疲労の改善は認められませんでした。またカルニチン欠乏を認めたがん患者の疲労および抑うつに対するカルニチンの効果を検討した臨床試験でも、L-カルニチン摂取によるがん関連疲労の改善は認められませんでした。これらの結果は、サプリメント類の価値を否定するものではなく、健常者が日常生活の中で生じる疲労感とがん患者が経験する疲労感では、同じ疲労という感覚であっても本質的に違うものだということを示していると筆者は考えます。

一方、魚油に多く含まれるオメガ3系脂肪酸のエイコサペンタエン酸は古くから抗炎症作用や心血管保護作用を有し、さまざまな炎症性疾患を改善することが知られています。がん悪液質と同様に、炎症と疲労には密接な関係があり、感冒などの消耗性疾患時に感じる疲労もその一つです。興味深いことに、乳がん患者を対象としたアンケート調査をもとに炎症と疲労、炎症とオメガ3系脂肪酸の摂取量ならびにオメガ3系脂肪酸の摂取量と疲労との相関性を分析した報告によると、炎症マーカーであるC反応性蛋白（CRP）の高い患者は疲労の程度も高い傾向にあり、さらにはオメガ3系脂肪酸を普段から多く摂取している患者ほどCRPおよび身体的疲労の程度が低値を示すことが明らかとなっています。

6. 栄養剤（糖類）

疲れたときの対処法として、甘いものを食べる人も多いと思います。過剰な糖の摂取はもちろん問題ですが、一時的なエネルギー補給として糖（糖類）を上手に利用することは疲労改善に役立つと考えられています。糖類といってもさまざまなものがあり、例えば、白米の主成分であるデンプンは、グルコースが多数結合してできたもの、砂糖は、グルコースとフルクトースが結合してできたもので

す。臨床の現場では、経口摂取が不十分な場合の栄養補給に用いる輸液製剤として、グルコースが用いられています。このグルコースを原料に生成されるエネルギー源が、グリコーゲンです。グリコーゲンは肝臓と筋肉で生成・蓄積され、運動や労働によって肝臓や筋肉のグリコーゲンが消費されて枯渇してしまうと疲労状態になります。

先ほどもご紹介しましたが、動物にシスプラチンを投与すると、運動持久率は低下しますが、この動物の肝臓を摘出して、グリコーゲン量を測定してみると肝グリコーゲン量は低下していました(図4)。これは、食欲不振に伴う体重減少が主な原因と考えられますが、その低栄養状態に対して、グルコースを投与しておく、運動持久率の低下が抑制されただけでなく、肝臓中のグリコーゲン量の低下も改善しました。このように、グルコースを補給してグリコーゲン生成を促進させることは疲労予防(改善)に寄与するものと考えられます。

がん細胞のある特徴をご存じの方は、グルコースを疲労改善のために使用することに違和感を持つかもしれません。その特徴とは、解糖系の亢進と酸化的リン酸化の抑制です。つまり、大量のグルコースをエネルギー源として消費することでがんの増殖が亢進されるため、がん患者がグルコースを積極的に摂取することは、疲労は改善できてもがんの増殖を抑制することはできないということです。しかし、がんの治療中であれば、それほど心配する必要はないようです。

がん化学療法と栄養療法の併用は、1970年代からその有用性が報告されており、栄養療法はがん患者の栄養状態と細胞性免疫能の改善と維持に役立ち、結果として十分ながん化



図5 がん患者に対する緩和医療のあり方

多くのがん悪液質患者は疼痛、抑うつ、疲労の3つの症状が複合的に出現している。1つの症状が、場合によっては他の症状を誘導する、あるいは増悪する因子になることもある。

学療法の施行と抗腫瘍効果の増強につながると考えられています。もちろん、がんの増殖に影響を及ぼさない、強いてはがんの増殖を抑制する栄養素が疲労を改善できれば、それにこしたことはありません。そこで我々の研究室では、「がん増殖能に影響を及ぼさずにがん関連疲労を予防する栄養療法」を確立すべく研究を進めています。

おわりに

がん関連疲労は、がん患者が経験する頻度の高い症状ですが、それだけでなく、疼痛、不安・抑うつ、睡眠障害などのさまざまな症状との関連が認められています。がん悪液質患者を対象とした症状に関する調査では、疼痛、抑うつ、疲労の3つの症状いずれかを持つ患者の割合よりも3つの症状すべてを持つ患者の割合の方が多く、これらの症状群(symptom cluster)ががん患者の全身状態を悪化させる要因になることが報告されています(図5)。したがって、痛みの治療と心のケアだけでなく、疲労を改善させることも重要です。

緩和医療とは、患者の生活の質(QOL)の向上を目指した全人的医療です。がん関連疲労を軽視せずに治療することも緩和医療においてとても重要だと考えます。我々はこれからも疲労の原因を解明するとともに、適切な対応策を提案するための研究を続けていきたいと思っています。