

## —論 説—

## がん治療と緩和ケア (3)

がん患者の食欲不振におけるオランザピンの効果

中村 博子 伊勢 雄也 片山 志郎

日本医科大学付属病院薬剤部

Treatment of Cancer and Palliative Care (3)

Treatment of Cancer-related Anorexia with Olanzapine

Hiroko Nakamura, Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School

## Abstract

Patients with cancer-related anorexia (CRA) have a lack of appetite, early satiety, taste changes, poor performance status, and diminished quality of life. Megestrol acetate is a standard treatment for CRA. Recently, olanzapine has been reported to be effective for treating refractory nausea and vomiting induced by chemotherapy in patients with cancer. A clinical trial has found that the combination of megestrol acetate and olanzapine is effective for patients with CRA. In this article we describe the treatment of CRA using olanzapine.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 195-198)

**Key words:** cancer-related anorexia, weight loss, olanzapine

## はじめに

がんによる食欲不振は、体重減少によるがんの全身的な影響と関連しており、随伴症状として早期飽食感、味覚の変化、performance status (PS) 不良、および quality of life (QOL) 低下を引き起こすことが知られている。また、化学療法と放射線療法は嚥下困難、吐き気、および粘液分泌抑制を引き起こすことによって食欲不振を悪化させる可能性がある。これらの症状は特に固形がん患者において発現しやすく、進行がん患者の約7割は食欲不振を経験することが知られている<sup>1-4</sup>。

食欲不振は体重減少の主な要因であるため、食欲を改善する介入は、体重減少している患者に有効である

可能性が考えられている。

オランザピン (olanzapine : OLZ) とは、非定型抗精神病薬であり、本邦では2001年に発売された統合失調症に対する治療薬の一つである。しかし、近年がん患者の難治性嘔吐や化学療法時の嘔気・嘔吐に対して効果があることが報告されている<sup>5,6</sup>。

そこで本稿ではがん患者の食欲不振に対し、OLZを検討した論文を中心に紹介し、その有用性について考えてみることにしたい。

## がん患者の食欲不振の要因および治療

進行がんの患者にみられる食欲不振は、一般的に数種類の病因が混在していることが知られている (表1)。多くの患者にとって食欲不振は重大な問題であっ

表1 食欲不振の主な要因

嘔吐に対する恐怖心	生化学的異常
食欲をなくす食べ物	高Ca血症
多量に盛り付けた食事	低Na血症
嗅覚、味覚の変化	尿毒症
消化不良	治療に起因したもの
嘔気、嘔吐	薬
早期飽食感ないし満腹感	放射線治療
胃内容の停滞	化学療法
脱水	がんの進行
便秘	不安
口内不快感	うつ状態
歯列が悪い、合わない義歯	社会的孤立、孤独
痛み	
疲労	
悪臭のある潰瘍	

文献7より一部改変

表2 患者条件

	MA 投与群 (n=40)	MA+OLN 投与群 (n=40)
男：女	21：19	22：18
年齢	平均61歳 (39-79歳)	平均60歳 (41-81歳)
大腸がん		
stageIII	10例	10例
stageIV	7例	8例
肺がん		
stageIII	10例	11例
stageIV	13例	11例
BMI	23	23.6

文献11より一部改変

たとしても、悪液質が目立つ患者にとっては、高カロリー輸液や食欲改善の治療薬の投与がかえって予後を悪化させる可能性があり、食欲不振や悪心だけに照準を絞った治療法は、すべての患者に有効なわけではないのである。そのため、すべての原因を取り除くことは容易でないが、原因除去が可能なものから優先して実施していくことが重要である。また、食事を工夫することも重要である。例えば、栄養価よりも患者の嗜好を優先させること、食事の量をこだわらないこと、消化がよく口あたりのよい食べもの（めん類、酢のもの、果物）を摂取してもらうことなどである。

がん患者の薬物治療における主な目的は食欲不振と慢性的な悪心に対する治療をすることである。プロゲステロン製剤の酢酸メゲストロール（megestrol acetate：MA）は日本では発売されていないが、欧米で最も広く研究されている悪液質まで進行していない

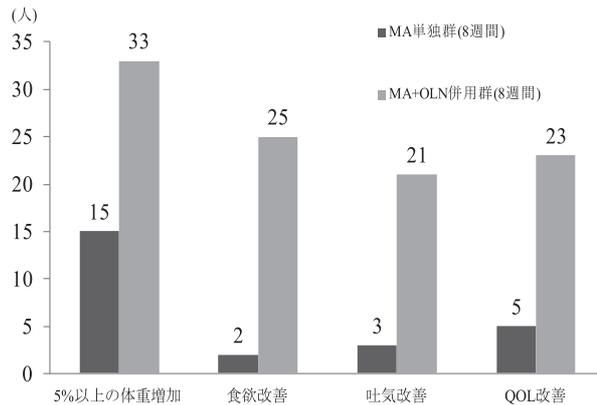


図1 食欲不振のがん患者における MA 単独群および MA+OLN 併用群の効果  
文献11より一部改変

がん患者の食欲不振の治療薬であり、その有用性はがん患者を対象とした12の比較試験において裏付けされている。これらの研究で、MAは食欲を改善し体重増加が認められており、至適用量は480mg~800mg/日とされている<sup>7,8</sup>。その他、コルチコステロイドの食欲不振に対する有用性が報告されており<sup>7,8</sup>、本剤投与により食欲、摂取量が回復し、全身の快適感の向上がみられPSが改善することが認められている。しかし、効果が短期間しか続かないこと、長期にコルチコステロイドを服用した場合、浮腫、筋力低下、発生障害、低カリウム血症、高血糖、免疫抑制といった副作用が懸念されることから、コルチコステロイドは予後が短く体重増加を期待しない患者が適応となる。

### OLZの食欲不振における効果

OLZはドパミン受容体(D<sub>1,2,3,4</sub>)、セロトニン受容体(5HT<sub>2A,2C,3,6</sub>)、アセチルコリン性ムスカリン受容体(AchM<sub>1</sub>)、ヒスタミン受容体(H<sub>1</sub>)など多数の受容体に対して作用することが知られており、これらの受容体などに作用することにより、制吐作用を示すことが知られている。また、ほかの非定抗精神薬に比べ、5HT<sub>3</sub>やH<sub>1</sub>受容体に対して高い親和性を有する。第2相の臨床試験においてOLZは化学療法による悪心嘔吐の予防に安全かつ有効であり、慢性の吐き気と嘔吐を治療するのに効果があることが報告されている<sup>5,6</sup>。また、緩和医療の分野において標準的な治療に反応しない嘔吐にOLZを投与し良好な効果が得られることも報告されている<sup>9</sup>。ただし、これらは保険適応外の使用である。よく認められる副作用としては、体重増加、高血糖の誘発などが知られている。最近の研究において3,507人の患者を対象とした21の無作為研究

表3 がん患者による食欲不振における MDASI スコア (0-10) の変化

期間	MA 単独群			MA + OLZ 併用群		
	0 週目	4 週目	8 週目	0 週目	4 週目	8 週目
患者数	40	37	37	40	39	39
症状						
疼痛	3.6±3.4	4.1±3.5	3.9±2.5	4.3±3.7	4.7±3.6	4.0±2.9
倦怠感	5.1±3.9	5.3±2.9	4.9±3.7	5.0±5.1	5.4±3.2	5.1±4.3
睡眠障害	2.9±3.4	3.1±2.5	3.3±3.3	3.6±3.3	3.2±3.5	3.3±2.9
ストレスの感じ方	2.5±2.9	2.7±3.1	2.5±2.9	2.8±3.1	2.9±3.7	2.3±3.2
もの忘れ	3.5±2.6	3.3±3.9	3.4±4.4	3.1±3.7	3.3±3.3	3.0±3.7
息切れ	3.6±2.8	3.3±3.5	3.5±2.9	3.2±2.9	3.1±3.7	3.3±2.8
口の渇き	3.5±3.1	3.5±3.9	3.3±3.1	3.4±3.5	3.8±4.1	3.7±3.8
悲しい気持ち・気分がしずむ	3.2±2.4	3.3±3.6	3.4±3.4	3.2±2.9	3.4±4.3	3.1±3.1
しびれ	2.8±3.5	3.1±3.3	3.0±2.9	3.2±3.1	3.0±3.7	2.9±2.8
日常生活の全般的活動	5.8±4.1	5.1±5.1	4.9±4.3	5.2±4.7	5.9±4.8	6.9*±5.3
気持ち・情緒	1.9±2.5	2.2±2.3	2.3±2.9	2.3±3.1	3.7±3.9	5.7*±4.3
仕事 (家事を含む)	4.9±4.7	5.1±5.7	4.3±3.7	5.3±5.5	6.9±6.1	7.9*±5.3
対人関係	6.1±4.2	6.3±6.9	6.3±7.3	6.5±4.7	6.9±8.1	6.3±9.4
歩くこと	5.3±3.3	5.5±5.9	4.9±4.1	5.1±4.3	6.3±4.3	7.5*±4.0
生活を楽しむこと	6.1±4.3	6.3±4.9	5.5±5.6	5.2±4.9	7.7±5.9	7.6*±3.7
食欲	1.7±2.1	2.1±2.7	2.0±2.3	1.5±1.9	5.7*±4.1	6.3*±3.7
吐き気	5.9±4.5	5.1±1.3	6.3±2.9	5.5±5.1	2.1*±1.7	1.8*±1.9

数値は VAS の平均値±標準偏差

\*P 値<0.01 (0 週と比較し、スコアに有意差あり)

文献 11 より一部改変

のうち、約半数の患者に体重増加が継続して認められたことが報告されている<sup>10</sup>。

#### がん患者の食欲不振に対する MA と OLZ の併用効果

これまで、がん患者の食欲不振に対する薬物療法の一つとして MA が用いられていたが、がん患者の難治性の嘔気・嘔吐に有効であるとの報告がされている OLZ を併用することにより食欲の改善、体重増加、QOL のさらなる向上したことが報告されており、本稿で紹介することとした。

Navari ら<sup>11</sup>は 18 歳以上で食欲不振、5% 以上の体重減少が認められた大腸がん、肺がん患者の患者 80 人を 2 つのグループに分け (表 2)、一方を MA 800 mg/日投与した群、他方を MA 800 mg/日に OLZ 5 mg/日追加して投与した群として、それぞれ 8 週間服用してもらった。評価方法は M.D. Anderson のがん患者用の症状尺度 (the M.D. Anderson Symptom Inventory: MDASI) を用い visual analog scales (VAS) を測定した<sup>12</sup>。また、QOL 評価は、Functional Assessment of Cancer-general を用いて行われた<sup>13</sup>。

図 1 に MA 単独群と MA+OLZ 併用群における 5% 以上の体重増加、食欲 (+3 VAS)、吐き気 (-3

VAS)、および QOL の改善の結果を示したが、各々の項目において MA+OLZ 併用群の方が継続して効果が認められた。また、MA 単独群では症状における著しい変化が認められなかったものの (表 3)、MA+OLZ 併用群は 4 週間目に食欲と吐き気の改善が認められ、さらに 8 週間目に日常生活の全般的活動、気持ち・情緒、仕事 (家事を含む)、歩行、生活を楽しむなど 5 つの症状項目について改善が認められた。

#### おわりに

近年 OLZ はがん患者の難治性嘔吐、化学療法や緩和領域における嘔気・嘔吐に有効であるとの報告がなされている<sup>5,6,9</sup>。

また、本剤のもつ食欲増進作用は、統合失調症の患者にとっては体重増加、肥満の原因となる非常に問題の副作用である。しかし、悪液質まで進行していない食欲不振を伴うがん患者に対しては、嘔気・嘔吐の緩和のみならず食欲不振も緩和され、本剤の副作用がかえって有利に働く可能性がある。OLZ は日本で使用可能なりスベリドン、クエチアピンなどのほかの非定型抗精神病薬と比較し強い食欲増進作用が報告されており<sup>14</sup>、本剤の独特な作用と考えられる。

本邦においてOLZは、昏睡状態の患者、糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者などは投与禁忌となっている。また、糖尿病の治療歴がない患者であっても、著しい血糖の上昇が認められる可能性が指摘されており<sup>15</sup>、投与後も血糖の推移を確認していく必要がある。

本稿で紹介した論文は、一部のがん種、短期間での調査である。また、がん患者による食欲不振の原因は複数関与する可能性があり、今後、臨床の場でOLZについてさらに症例を集積し、投与量、投与時期や安全性の検討されていく必要があると考えられる。

#### 文 献

1. Sarhil N, Mahmoud F, Walsh D et al: Evaluation of nutrition status in advanced metastatic cancer. *Support Care Cancer* 2003; 11: 652-659.
2. Tramner JE, Heyland D, Dudgeon D et al: Measuring the symptom experience of seriously ill cancer and noncancer hospitalized patients near the end of life with the memorial symptom assessment scale. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 420-429.
3. Jatoi A: Pharmacologic therapy for the cancer anorexia/weight loss syndrome: a data-driven practical approach. *J Support Oncol* 2006; 4: 499-502.
4. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D et al: Systemic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8500-8511.
5. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ et al: A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005; 13: 529-534.
6. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ et al: A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1285-1291.
7. 武田文和監訳：トワイクロス先生のがん患者の症状マネジメント。改訂第2版, 2011; pp 79-87, 医学書院 東京.
8. Gagnon B, Bruera E: A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. *Drugs* 1998; 55: 675-688.
9. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL et al: Clinical note: a pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced pain and cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 526-532.
10. Parsons B, Allison DB, Loebel A et al: Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2008; 110: 103-110.
11. Navari RM, Brenner MC: Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care cancer* 2010; 18: 951-956.
12. Cleland CS, Mendoza TR, Wang XS et al: Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000; 89: 1634-1646.
13. Cella DF, Tulsky DS, Gray G et al: The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11: 570-579.
14. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696.
15. Jin H, Meyer JM, Jeste DV: Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 59-64.

(受付：24年1月30日)

(受理：24年3月28日)