

がん治療と緩和ケア (5)

がん悪液質に対する多剤併用療法

吉田 羽奈 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 (5)
Combination Therapy for Cancer Cachexia

Hana Yoshida, Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School

Abstract

Cancer cachexia, characterized by anorexia and loss of muscle mass, has a negative effect on patient quality of life. In addition, the medical management of cancer cachexia remains difficult because of the multifactorial pathophysiology involved. Various drugs and other treatments have been tested with limited success, but a recent clinical trial suggests that multitargeted treatments would be effective. In this article, we describe such a combination therapy for cancer cachexia.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 172-177)

Key words: cancer cachexia, combination therapy

はじめに

食欲不振, 摂食障害, 体重減少といった悪液質 (cachexia) は進行がん患者の半数以上に認められるといわれている。これら悪液質状態は, 患者の Quality of Life (QOL) の低下に大きく寄与しており, がん悪液質のマネジメントは非常に重要である。

がん悪液質状態は, 経腸栄養や中心静脈栄養による改善は乏しいケースが多い。これは, がん悪液質が単なる栄養失調による飢餓状態とは異なり, タンパク異化亢進やエネルギー代謝の変化など, 代謝異常や免疫学的変化が関係しているためと考えられている。

近年の研究で, がん悪液質における生態学的変化には, 腫瘍細胞や活性化した免疫細胞から放出された腫

瘍壊死因子 (tumor necrosis factor α : TNF- α) やインターロイキン-1 (interleukin-1: IL-1), インターロイキン-6 (IL-6) およびインターフェロン- γ (interferon-gamma: IFN- γ) といったサイトカインなど多くの因子が関与し, これらの因子が悪液質の複雑な病態を形成していることがわかった¹。そのため, 本病態に対し酢酸メゲストロール (megestrol acetate: MA) などの単剤療法ではこれまで期待される効果が得られなかった。そこで近年, この複雑な病態に対応すべく, 多剤併用の薬学的臨床研究が行われた。本稿では, 欧州を中心に行われた悪液質に対する多剤併用療法の臨床試験をレビューする。

Correspondence to Hana Yoshida, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: hanal105@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

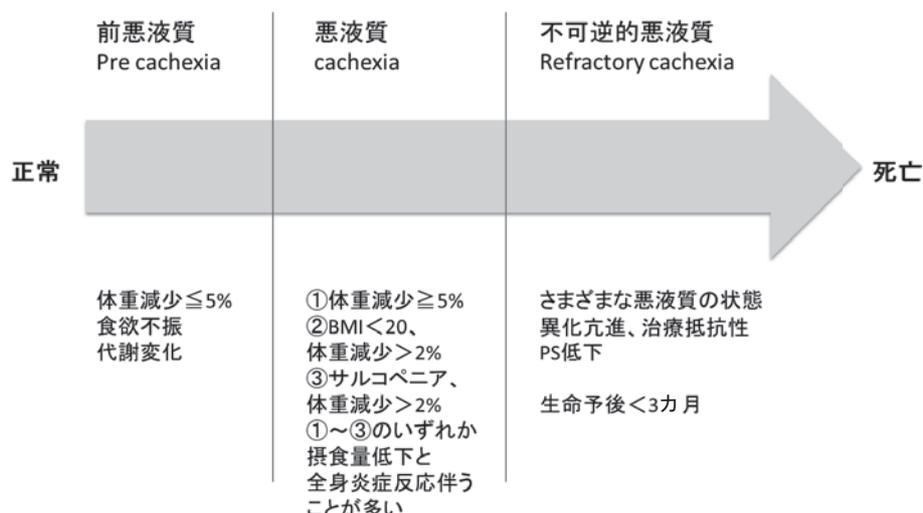


図1 悪液質のステージ
文献2より一部改変

がん悪液質の定義と病態

がん悪液質は食欲不振、体脂質量ならびに骨格筋減少を主徴とした病態である。2011年に発表された European Care Research Collaborative (EPCRC) の悪液質に対するガイドラインの中では、「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障害症候群である。病理生態学的には、経口摂取量の減少と代謝異常による負の蛋白、エネルギーバランスを特徴とする」と定義されている。

また、悪液質のステージは、前悪液質(Pre-cachexia)→悪液質(Cachexia)→不応性悪液質(Refractory cachexia)の三段階の病期が提唱されており²、がんの進行に伴い不可逆的な栄養障害に進展していくことが知られている(図1)。

近年、がん悪液質の発生メカニズムは多方面からの研究により解明されつつある。がん細胞や宿主の免疫担当細胞から産生、放出されたTNF- α やIL-1, IL-6, IFN- γ などのサイトカインは全身の炎症反応を惹起し、がん悪液質における代謝異常を引き起こすことが明らかとなった³⁴。またこのような炎症性サイトカインと酸化ストレスとの関係も報告されている⁵。がん悪液質の食欲不振、および体重減少といった病態には神経ペプチドYを介した食欲・体重調節機構の異常⁶やlipid mobilizing factor(LMF), proteolysis inducing factor(PIF)などのがん組織産生因子の関与が示唆

されている^{7,8}。

がんによる炎症と食欲不振・体重減少とが並列して進行していくのが悪液質の複雑的病態の特徴であり、治療としてはこの両者に対し対応していく必要がある。

がん悪液質への単剤療法

これまで、がん悪液質に対して様々な薬剤による臨床研究や臨床試験がなされてきた。最も多く研究され有効とされている薬剤が、合成プロゲステロンのMAである。本邦において発売はされていないが、海外では悪液質に対し広く使用されている。糖質コルチコイド作用や神経内因子の放出により摂食量の増大作用をもたらすとされており、いくつかの臨床試験で、食欲の改善や摂食量の増大、体重増加および、悪心嘔吐の軽快が認められた^{9,10}。しかし、ほとんどの試験でQOL改善には至っていない。MAのがん悪液質の炎症に対する効果を検証した研究はなく、抗炎症効果については現在のところ不明である。

本邦ではデキサメタゾン、プレドニゾロンといったコルチコステロイドが悪液質に対し使用されている。MAと同様に食欲改善の効果がある¹¹が、炎症の改善はMA同様評価されていない。また、長期間の使用により浮腫、筋力低下、低カリウム血症、高血糖、および免疫抑制といった副作用が懸念されている。

その他、サリドマイドやエンコサペンタエン酸、食欲促進作用のある分岐鎖アミノ酸製剤やオランザピン、六君子湯など悪液質に対する研究が行われてきた

が、現在のところ十分なエビデンスのある治療法はない。新規治療薬としては、IL-6やTNF- α といった炎症性サイトカインをターゲットにした分子標的治療薬や選択的アンドロゲン受容体調節薬、ミオスタチン抗体、グレリン受容体作動薬といった薬剤が注目されている。

多剤併用療法の有効性、安全性

近年、これまでの単剤での薬物治療の研究成果をもとにして、がん悪液質の複合的な病態に基づいた多剤併用療法の有効性、安全性が報告されており、本稿で紹介する。

Mantovani¹²は、悪液質を有する固形がん患者332名を対象にして、単剤と多剤併用療法の有効性、安全性を検討した大規模臨床試験を行った。332名の患者は、1群：MAまたはMPA (medroxyprogesterone acetate)、2群：eicosapentaenoic acid (EPA)、3群：L-カルニチン、4群：サリドマイド、および5群：上記薬剤の併用に無作為に割り付けられ、主要評価項目および副次評価項目が比較された。主要評価項目には、除脂肪体重 (lean body mass : LBM)、安静時消費エネルギー (resting energy expenditure : REE)、および倦怠感が挙げられ、副次的評価項目には食欲、握力、QOL、Glasgow Prognostic Score (GPS) および performance status (PS) とIL-6、TNF- α といった炎症性サイトカイン、reactive oxygen species (ROS)、グルタチオンペルオキシダーゼ (glutathione peroxidase : GPx) といった酸化ストレス関連の指標が挙げられた。QOL評価は、The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)、Quality of Life Questionnaire (QOL-C30, version 3.0) を用いて行われた。また食欲の評価は、visual analog scales (VAS)、PSはEastern Cooperative Oncology (ECOG) scaleを用いて評価された。

MAまたはMPA単剤群では、ベースラインと比較してLBMやREEに有意差はつかず、これまで報告されてきた食欲の改善効果も認められなかった。さらに、炎症性サイトカインの減少やGPSスコアの改善も認められなかった。一方、多剤併用療法群では、主要評価項目においてはベースラインと比較し有意に改善を示し、副次評価項目においても炎症性サイトカインの減少、食欲の改善、GPSおよびPSが有意に改善した。また3群、4群、5群の三群間の主要評価項目の比較において、5群の多剤併用療法に有意性を認め

表1 患者条件 文献13より一部改変

	多剤併用群 人数 (%)	MA 単剤群 人数 (%)
登録患者数	72	72
評価可能患者数	61	63
年齢	62.6 \pm 12.3	58.44 \pm 13.3
体重	52.0 \pm 9.4	50.7 \pm 8.2
身長	154.8 \pm 9.1	156 \pm 5.9
BMI		
<18.5	12	14
18.5-25	48	48
>25	1	1
体重減少		
<5%	1	1
5-10%	35	34
>10%	25	28
腫瘍部位		
卵巣	24	26
子宮体部	25	24
子宮頸部	12	13
進行期		
IIIc (卵巣)	2	3
IV	59	60
ECOG PS		
0	2	3
1	17	16
2	32	33
3	10	11
GPS		
0	8	6
1 : Alb<3.2g/dL	6	8
1 : CRP>1.0mg/dL	25	26
2	22	23
症状緩和的抗がん剤治療		
有	43	47
無	18	16

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status, GPS : Glasgow prognostic score, CRP : C-reactive Protein.

た。有害事象に関しては五群間で差は認められなかった。この臨床試験の結果、多剤併用療法が単剤療法よりも有効であることが示唆された。また、単剤では効果が不十分であった薬剤においても併用することにより効果を認めたことから、著者らは併用により相加・相乗効果が得られる可能性を指摘している。

Wen¹³はMA群とMAにサリドマイドを上乗せした群との無作為化比較試験により、MA+サリドマイド併用療法の有効性と安全性の検討を行った。ベースラインと比較し、併用療法群では体重増加、食欲およびQOLの改善、炎症性サイトカインの減少およびGPSやPSスコアの改善が認められた。コントロール群と比較した結果、上記の項目において両群間で有意

表2 主要評価項目と副次評価項目の治療前後の比較 文献13より一部改変

	多剤併用群			MA 単剤群			両群間比較
	治療前	治療後	p 値	治療前	治療後	p 値	p 値
主要評価項目							
LBM (kg)	43±10.9	45.4±10.2	0.002	44.4±7.6	45.7±8.2	0.584	0.032
REE (kcal/日)	1166±440	1042±303	0.0037	1156.6±276	1312±198	0.355	0.046
倦怠感 (MFSI-SF スコア)	26.3±17.4	19.9±20.5	0.045	22.6±15.9	23.5±18.2	0.483	0.049
EORTC-QLQ C30	53.8±17.4	61.3±20.9	0.029	57±12.8	61.1±15.5	0.266	0.042
副次評価項目							
握力 (kg)	24.2±7.2	27.2±13.9	0.399	25.4±8.1	24.3±8.9	0.140	0.302
食欲	4.5±2.1	6±1	0.019	5.1±1.6	6.3±1.5	0.040	0.774
ECOG PS	1.75±0.5	1.12±0.8	0.001	1.6±1	1.1±1.16	0.035	0.231
GPS	1.3±0.77	0.9±0.8	0.003	1.3±0.8	1.2±0.8	0.056	0.241
IL-6 (pg/mL)	22.3±11.3	12.9±10.5	0.05	27.2±20	28.2±23.8	0.622	0.003
TNFα (pg/mL)	43.3±20.6	21.4±22.6	0.036	41±23.3	54±25.3	0.829	0.04
CRP (mg/dL)	2.45±0.76	1.53±0.67	0.038	2.86±1.52	2.12±1.97	0.292	0.056
レプチン (ng/mL)	7.9±6.2	18±10.8	0.034	6.5±4.6	12±10.7	0.369	0.048
ROS (FORT U)	528±103	444±71.9	0.006	460±132	427±102	0.092	0.037
GPx (U/L)	6007±1859	7458±3554	0.233	6621±3417	7304±5521	0.320	0.185
SOD	85±14	96±12	0.185	91±17	94±15	0.231	0.345

LBM: lean body mass, REE: resting energy expenditure, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, GPS: Glasgow prognostic score, IL-6: interleukin-6, TNF-α: tumor necrosis factor, CRP: C-reactive Protein, ROS: reactive oxygen species, GPx: glutathione peroxidase, SOD: superoxide dismutase.

差が認められ、二剤併用に有効性があることが示唆された。有害事象については、併用群で傾眠や便秘といった副作用が認められたが、血栓症や浮腫といった副作用の発現に関しては両群間で差はなかった。

Macciò ら¹⁴は進行再発期の婦人科がん患者 104 名を、がん悪液質に対する従来の標準治療である MA 単剤療法群、MA に L-カルニチン、セレコキシブ、カルボシステイン、リボ酸を追加した多剤併用療法群とに無作為に割り付け、非盲検的に両群間の安全性、有効性の検討を行った。なお、セレコキシブは抗炎症剤として使用された。パイロットスタディにおいて、セレコックスは体重増加および BMI の増加と QOL の改善に寄与したことが報告されている¹⁵。しかしながら、このスタディでは LBM の増加、REE、CRP および炎症性サイトカインの有意な減少は認められなかった。L-カルニチンは代謝改善効果を期待されて投与された。本剤は脂肪酸の代謝に関与しており、進行がん患者において倦怠感を改善し、食欲および徐脂肪体重を増加させ CRP および酸化ストレスを有意に減少させることが報告されているが、炎症性サイトカインの減少は認められなかった¹⁶。カルボシステイン、リボ酸は抗酸化剤として投与された。

比較試験における主要評価項目は LBM の増大、REE、倦怠感の減少、QOL 改善とし、副次的評価項

目には食欲、握力、GPS、PS、レプチン値および酸化ストレス関連指標と炎症性サイトカインの改善が挙げられている。

表 1 に患者条件を、表 2 に結果を示す。MA 単剤群ではほとんどの項目でベースラインと比較し、有意差を認めなかった。多剤併用群ではレプチンの増加があったものの、すべての主要評価項目と、食欲や炎症性サイトカイン、CRP、および GPS といった項目に関して有意な改善を示した。両群間の比較においては、すべての主要評価項目および炎症性サイトカインの減少に有意差を認めた。

この結果より、セレコキシブや L-カルニチン単剤では得られなかった REE の減少と炎症性サイトカインの低下という効果が多剤併用療法により得られたことが結論として言える。すなわち、多剤併用療法ががん悪液質による症状だけでなく、炎症状態の改善、そして病態改善にも寄与していることが示唆できる。総体的 QOL スコアの上昇も認められたことや、目立った副作用の発現もなかったこと (表 3) も注目すべき点である。

さらに、Madeddu¹⁷らはがん悪液質患者における L-カルニチン、セレコキシブ±MA の第 III 相非劣性試験を行った。上述したように、MA はがん悪液質に対する標準的治療薬であるが、血栓塞栓症や副腎不全、

表3 毒性の評価 文献13より一部改変

	多剤併用群		MA 単剤群	
	Grade 1, 2	Grade 3, 4	Grade 1, 2	Grade 3, 4
下痢	0	1	0	0
心窩部痛	1	0	1	0
血栓塞栓症または深部静脈血栓症	0	0	0	0
出血	0	0	0	0

浮腫, および中枢神経作用といった副作用があり, ルーチンでの使用が制限される場合がある. 両群間における主要評価項目, 副次評価項目での有意差がつかなかったことから, MA を除外した併用療法の非劣性が示された. この結果より, 二剤のみによる併用療法でも有用であることが示唆された.

おわりに

悪液質によりもたらされる食欲低下や体重減少, 吐き気および, 貧血といった症状は, 患者に大きな苦痛を与え, QOL を損なう要因の一つとなっているが, そのマネジメントは非常に難しく, 治療に苦慮する.

がん悪液質に対し, これまで様々な単剤での薬物治療が模索されてきたが, それらの研究は限定的な成果に留まっている. がん悪液質の病態・成因には, 炎症性サイトカインや酸化ストレスおよび腫瘍産生因子など様々なファクターが関与しており, こうした背景が単剤での治療を難しくしている原因と考える.

今回紹介した多剤併用療法はこの複合的な病態にフォーカスを当てた合理的な治療法であると考えられる. 食欲や倦怠感といった症状の改善のみならず, LBM の増加と REE の減少が認められ, さらに抗炎症効果や QOL の改善もあり, 多剤併用療法ががん悪液質の症状および病態自体の改善に有効であることが考えられる.

しかしながら, 多剤併用療法の臨床研究の報告は現在のところ少なく, エビデンスは十分とは言えない. また二剤のみの併用療法でも, 有効であることが示唆されたことより, より安全かつ簡素化した併用療法が可能であることも考えられる. 以上のことから, がん悪液質に対する多剤併用療法の有効性・安全性のエビデンスにはさらなるデータの蓄積が必要であり, 有効な併用薬剤の組み合わせの検討を含め, 今後の臨床試験の結果が待たれる.

がん悪液質の病態解明が進むなかで, 海外では様々

な薬剤での臨床試験が行われ, 新規薬剤の開発も進められている. また多剤併用療法を始めとする新規治療法についても模索されている. 一方, 日本では栄養療法に加え, ステロイドによる治療が行われているが, がん悪液質に対する薬物治療の臨床研究やデータの蓄積は乏しい.

現在, がん悪液質は栄養領域, 緩和領域の研究においてホットトピックとなっている. 今後こうした海外での臨床試験, 研究をもとにして本邦での症例を集積し, 投与量や有効性, 安全性の検討がなされていくことを望む.

文 献

1. Argiles JM, Busquets S, Toledo M, Lopez-Soriano FJ: Therole of cytokines in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliate Care* 2003; 3: 263-268.
2. Fearon K, Strasser F, Anker DS, et al.: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-495.
3. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV: Cancer cachexia: Mechanisms and clinical implications. *Gastroentrol Res Pract* 2011; 2011: 601434.
4. Mantvani G, Maccio A, Massa E, Madeddu C: Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs* 2001; 61: 499-514.
5. Mantvani G, Maccio A, Madeddu C, et al.: Quantitative evaluation of oxidative stress, chronic inflammatory indices and leptin in cancer patients: correlation with stage and performance status. *Int J Cancer* 2002; 98: 84-91.
6. Inui A: Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999; 59: 4493-4501.
7. Tisdale MJ: Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 862-871.
8. Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, Preston T, Fearon KC: Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumor interaction? *Clin Nutr* 2007; 26: 667-676.
9. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, et al.: Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1127-1132.
10. Ruiz Garcia V, Lopez-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al.: Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD004310.
11. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al.: Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1990; 17: 3299-3306.
12. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al.: Randomized phase III clinical trial of different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* 2010; 15: 200-211.
13. Wen HS, Li X, Cao YZ, et al.: Clinical studies on the treatment of cancer cachexia with megestrol acetate plus thalidomide. *Chemotherapy* 2012; 58: 461-467.

14. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al: A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: Evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 417-425.
15. Lai V, George J, Richey I, et al: Result of pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck* 2008; 30: 67-74.
16. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu E, et al: Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 2006; 22: 136-145.
17. Madeddu C, Dessì M, Panzone F, et al: Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr* 2012; 31: 176-182.

(受付：2014年4月8日)

(受理：2014年6月23日)
