

がん悪液質と人参養栄湯



座長 櫻井 孝 先生

国立長寿医療研究センター 研究所長/
名古屋大学大学院医学研究科 連携教授

演者 乾 明夫 先生

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科
漢方薬理学講座 特任教授



がん悪液質とサルコペニア・フレイル

近年のがん治療は目覚ましく進歩しているが、一方で高齢化の進展に伴い、がんの緩和・支持療法はますます重要となっている。

がん患者に対する緩和・支持療法の対象として、がんに伴う疼痛、抑うつ、疲労、悪液質などが知られてきた。中でもがん悪液質はがん死の約1/4を占め、高齢者及び小児にその頻度が高いことが指摘されている。がん悪液質は食欲不振・サルコペニアを主体とする病態であり、さらに疼痛、抑うつ、疲労はいずれも食欲不振の原因となることから、悪液質の悪化につながるものが考えられる。悪液質の治療は、食欲の増進、体脂肪量・筋肉量減少の阻止、患者QOLの維持・向上に加え、各種治療の耐性を高めることで予後の改善につながる可能性がある。したがって、がんの緩和・支持療法はきわめて重要であり、年齢や基礎疾患など多様性を踏まえた個別化を考慮することが重要となる(図1)。

サルコペニア・フレイルはがん患者の長期生存率に大きく影響していることは、多くの報告から明らかにされている。たとえば、消化器がん患者の腸腰筋レベルを指標としてサルコペニアと術後経過について検討した成績では、サルコペニアと術後合併症の発生、入院・ICU期間の延長、死亡率の増加に有意な相関がみられており、フレイル患者においても同様の結果が得られることが報告されている¹⁾。また、プレフレイル・フレイルを呈した乳がん患者では、全死亡率、乳がん死亡率が増加しているとの報告もある²⁾。

つまり、がん患者の長期生存率の向上、QOLの向上を図るために、サルコペニア・フレイルの改善が重要である。

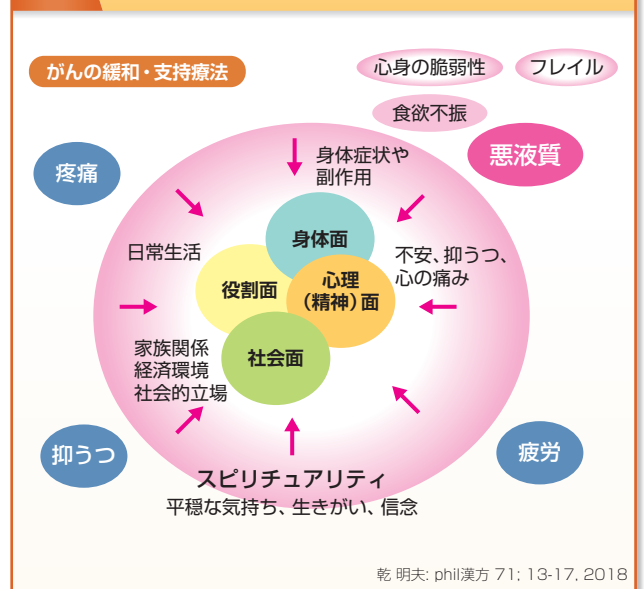
がん悪液質と食欲不振

がん悪液質のもう一つの主症状である食欲不振は、がん化学療法施行中などに早期の満腹感、味・匂いの変化、肉に対する嫌悪、慢性的な吐気・嘔吐など様々な形でみられる。患者QOLのみならず化学療法の継続にも影響することから、患者と家族、医療従事者に横たわる最大の問題とも言われてきた(図2)³⁾。

体重減少のあるがん患者の予後が悪いことはかなり以前から知られており、様々ながん種において体重減少のみられた患者は体重減少のみられなかった患者に比して、50%生存期間が有意に短いことが報告されている(図3)⁴⁾。

これらの報告からも明らかのように、がん悪液質を呈する患者において、食欲不振による体重減少を抑制し、サル

図1 がん悪液質と多彩な心身の標的症狀



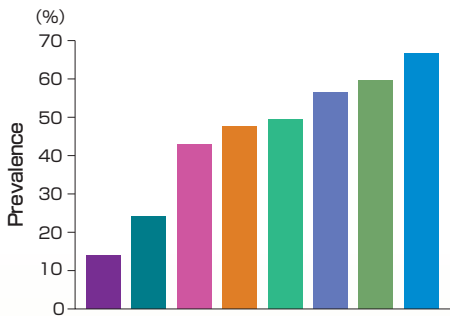
乾 明夫: phil漢方 71: 13-17, 2018

コペニア・フレイルに治療介入することは、がん患者の予後の改善につながると考えられる。

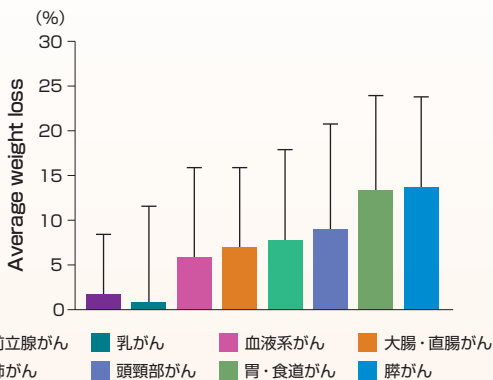
図2 がん悪液質の頻度

がん種による悪液質頻度(6ヵ月に5%以上の体重減少)と体重減少度

a. 悪液質頻度 (%)



b. 体重減少度 (%)



Baracos VE, et al.: Nat Rev Dis Primers 18: 4: 17105, 2018 (改変)

図3 悪液質(体重減少)は予後を悪化させる
—50%生存期間—

悪性腫瘍 (例数)	50	100 (週)	P Value
乳がん (45)	25	45	<0.01
急性非リンパ性白血病 (8)	5	10	N.S.
肉腫 (25)	15	25	<0.01
非ホジキンリンパ腫 (107)	55	107	<0.01
大腸がん (21)	15	25	<0.01
前立腺がん (24)	15	25	<0.05
小細胞肺がん (27)	15	25	<0.05
非小細胞肺がん (14)	10	15	<0.01
膵臓がん (12)	10	15	N.S.
胃がん(非可測) (27)	15	25	<0.05
胃がん(可測) (16)	10	15	N.S.

■ 体重減少のみられた患者 ■ 体重減少のみられなかった患者

Dewys WD, et al.: Am J Med 69: 491-497, 1980 (作図)

がん悪液質とグレリン-神経ペプチドY空腹系

グレリン-神経ペプチドY(NPY)空腹系は、人間に限らず動物における「飢餓」への応答システムであり、エネルギー消費の抑制と摂食行動の活性化によって体重増加を促進する、食欲・体重調節の生体システムである。

がん細胞は、炎症性サイトカインを誘導し直接的に、また副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)やセロトニンを介してグレリン-NPY空腹系を抑制し、食欲低下や消化管機能の低下を引き起こす。がん悪液質の背景にはこのようなメカニズムが働いていることから、食欲低下は体重減少やサルコペニアの重要な要因となっている。

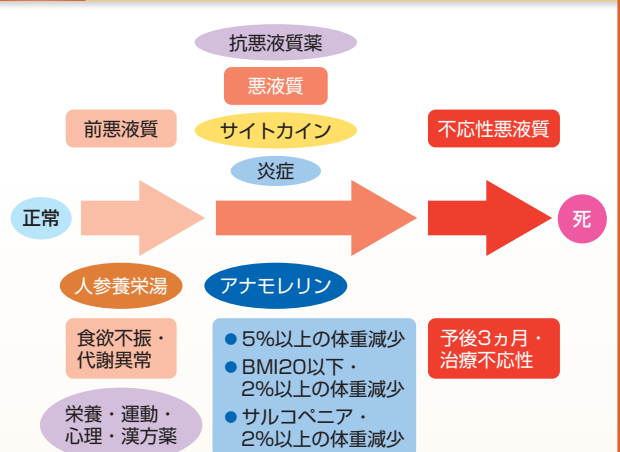
したがってがん悪液質を呈する患者において、グレリン-NPY空腹系を活性化することにより、がん悪液質を改善することが期待できる。

人參養栄湯によるがん悪液質の改善

がん悪液質の治療薬が世界に先駆けて本邦で承認されたが、前悪液質(Pre-cachexia)の段階からの介入方法に人參養栄湯がある(図4)。人參養栄湯は古来より嘔吐、痛み、食欲不振といった病態の改善を目的に使用され、その効能・効果は「病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血」である。人參養栄湯はグレリン-NPY空腹系に強力に作用し、食欲不振を改善し骨格筋を強化することで、消化器がん、乳がん、肺がんなど多くのがん種において化学療法との併用効果が確認されており、広くがん悪液質の支持療法に用いられている。

たとえば、進行婦人科がん患者において人參養栄湯を化

図4 がん悪液質：診断・ステージングと治療



乾 明夫 先生 提供

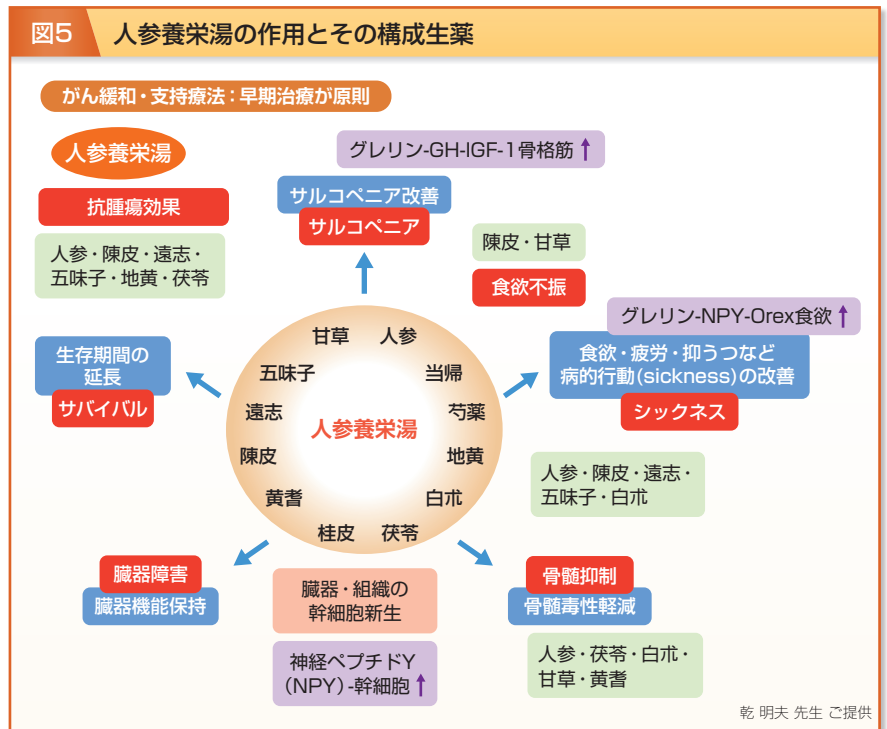
学療法と併用することで、人參養榮湯併用群は高い改善効果を示したが、この背景には人參養榮湯の併用による化学療法の中絶・延期・減量が減少したことが推察されている⁵⁾。

まとめ

がん悪液質は食欲不振・サルコペニアを主体とする病態であり、体重減少と骨格筋萎縮によりがん治療の予後に悪影響をおよぼす。がん細胞は炎症性サイトカインを誘導し、グレリン-NPY空腹系を誘導し、グレリン-NPY空腹系を抑制し体重減少と骨格筋萎縮を悪化させるため、グレリン-NPY空腹系を活性化する人參養榮湯の効果が期待できる。がん化学療法に人參養榮湯を併用することで、様々ながん種において臨床的予後を改善することが報告されている。

人參養榮湯は12種類の生薬より構成されており、各生薬の有する種々の作用ががん治療におけるQOLや生存率の向上に貢献していると考えられる(図5)。

図5 人參養榮湯の作用とその構成生薬



乾 明夫 先生 提供

【参考文献】

- 1) Buettner S, et al.: J Am Coll Surg 222: 397-407, 2016
- 2) Mandelblatt JS, et al.: Breast Cancer Res Treat 164: 107-117, 2017
- 3) Baracos VE, et al.: Nat Rev Dis Primers 18; 4: 17105, 2018
- 4) Dewys WD, et al.: Am J Med 69: 491-497, 1980
- 5) 田中 哲: 漢方医学 35: 370-373, 2011

