

進行がんにおける補助療法と栄養管理の意義

～大阪国際がんセンターにおける取り組み～

近年、新規抗がん薬の登場により治療効果の向上が期待される中、副作用マネジメントや栄養管理が重要になっています。大阪国際がんセンター(旧称・大阪府立成人病センター)は「患者さん目線」に立ったがん医療の提供と開発を推進するとともに、病院を挙げて食事や栄養管理に取り組んでいます。上部消化管がんの補助化学療法の現状と問題点、栄養管理の意義について、副院長で消化器外科医の矢野雅彦先生と、栄養腫瘍科主任部長の飯島正平先生に伺いました。

I 上部消化管がん治療における補助化学療法の有用性

食道及び胃がんにおける集学的治療の変遷

食道がんでは、これまでどのような集学的治療が行われてきたのでしょうか。

矢野 食道がん手術の補助療法は、放射線療法の後を継いで1980年代前半から抗がん薬の時代に入り、シスプラチン+ビンデシンによる術後化学療法が主流となりました(図表1)。1990年代に入るとJCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)によるランダム化比較試験JCOG9204にて、手術単独と5-FU+シスプラチン(FP療法)による術後化学療法が検討されました。その結果、術後FP療法が手術単独より再発予防効果が高く、1990年代後半からこれが食道がんの標準治療となりました。その後、2000年に始まったJCOG9907では術

前FP療法と術後FP療法の比較が行われ、より生存期間延長が認められた術前FP療法が現在、標準治療になっています。近年は、FP療法にドセタキセルを加えたDCF療法がより奏効率が高いことから、更なる予後改善効果が期待されています。

一方、欧米では術前化学放射線療法(ケモラディエーション)が標準治療になっていることから、JCOGでは、術前FP療法、術前DCF療法、術前化学放射線療法(5-FU+シスプラチン+放射線療法)の3者の有効性を比較するJCOG1109が進められています。

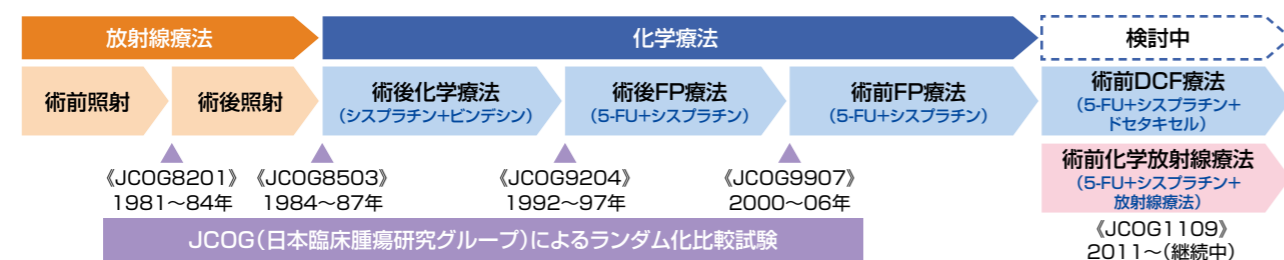
胃がんの補助化学療法では、がん遺伝子HER2陽性症例に分子標的薬のトラスツズマブが使われるようになってきました。今後、がんの遺伝子変異を調べて個人レベルで最適化治療を選択する「プレシジョン・メディシン」として、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬が期待されています。

上部消化管がん補助化学療法の意義と有害事象

なぜ、術前化学療法は術後化学療法に比べて有用なのでしょうか。

矢野 術後化学療法に比較して体力が温存できることもあり忍容性が高く、また腫瘍縮小後に手術す

図表1 食道がんの集学的治療の変遷



るため、腫瘍を完全に取り除く治療切除率も高いといえます。更に、腫瘍切除前に抗がん薬を投与することから、使用する抗がん薬がその患者さんに有効かどうか把握でき、術後や再発時の薬剤選択にも有用です。しかも、治療効果を示せるため、患者さんに化学療法の意義を納得してもらいやすいというメリットもあります。

逆に、デメリットは何でしょうか。

飯島 化学療法の術前実施により、周術期の免疫力が低下しやすくなり、肺炎などの術後合併症を起こすリスクが高まります。また、術前化学療法不応の場合には腫瘍の増大や転移の可能性があり、化学療法後に予定している手術までの期間に当初の病状より進行する恐れもあります。更に、3剤併用のDCF療法ではグレード3以上の骨髄抑制が起こりやすく、発熱性好中球減少症(FN: febrile neutropenia)では治療中断を余儀なくされ、致死的にもなります。

II がんによる低栄養、体重減少の要因

がんにおける体重減少の2大要因、飢餓と炎症

消化管がんの治療では、栄養摂取面での影響もありますか。

矢野 食道がんの補助化学療法においては、副作用として口内炎が生じ、経口摂取が困難になる患者さんが多いといえます。また、がん患者さんでは様々な要因によって体重減少や低栄養が引き起こされます。例えば、食道がんや胃がん、大腸がんでは、がんの進行に伴い消化管の狭窄や閉塞が生じたり、消化管切除による吸収障害も起こります。これらの原因による体重減少の本質は飢餓、つまり必要な栄養素を外から長期間摂取できないために起こる栄養欠乏状態だといえます。

また、がん悪液質では、進行性の機能障害による著しい筋組織の減少と体重減少を起こします。その要因として、経口摂取の減少による飢餓以外に炎症、すなわち腫瘍から分泌されるタンパク質分解誘導因子や炎症性サイトカインによる骨格筋タンパク質の異化亢進が考えられています。更に、手術や疼痛、出血、組織の挫滅など、がん治療の侵襲自体が炎症性サイトカインなどの免疫系に影響を及ぼし、エネルギー消費量の増大やタンパク質分解亢進を助長させ、体重減少や低栄養に拍車をかけます(図表2)。

図表2 がんにおける体重減少の主な原因

| 種類 | 原因 |
|----|--|
| 飢餓 | <ul style="list-style-type: none"> ● がんによる消化管の狭窄や閉塞 ● がんによる摂食・嚥下機能の低下 ● 消化管の切除による貯留能の低下、消化管吸収障害 ● 化学療法や放射線療法による悪心・口内炎 など |
| 炎症 | <ul style="list-style-type: none"> ● 腫瘍からのタンパク質分解誘導因子の分泌 ● 腫瘍からの炎症性サイトカインの過剰発現 ● 手術侵襲、疼痛、出血、組織の挫滅などによる炎症性サイトカインの発現亢進 |

III 学術的研究も主導する栄養腫瘍科

患者さんに応じた最適な栄養療法とともに学術的活動も積極的に推進

栄養腫瘍科とは、どのような部門なのでしょうか。

飯島 栄養腫瘍科は、「がん診療における支持療法としての栄養療法の重要性」の認識の下、ベストプラクティス実践の場として組織されました。従来の栄養管理室、栄養サポートチーム(NST)に加え、学術面を担う臨床栄養委員会の3つを統括し、より有効な栄養療法の研究・実践を目指す新しい診療科です。なお臨床栄養委員会では、大学やその他の研究機関、企業など外部組織と連携した学術的研究を推進しています。



栄養腫瘍科主任部長/緩和ケアセンター長 飯島 正平先生

がんの治療前から退院後まで、患者さんの快適な生活を尊重し、一人ひとりに合った「患者さん目線」の栄養療法を行うことで、治療効果向上や早期回復に結びつけるべく取り組んでいます。

IV がん患者さんへの栄養管理の実際

不足しやすい栄養素、需要が高まる栄養素の早期補給が重要

がん患者さんへの栄養療法では、どのような点に注意する必要がありますか。

飯島 がん治療においても、がんが進行した病状であっても、治療自体の侵襲やがんに伴う代謝障害によって消費される栄養量が多くなる場合増大しますが、経口摂取によりこれらを十分補えないことがあります。がんでの代謝亢進時には、通常であれば体内

で合成できる非必須栄養素(グルタミンやアルギニンなど)の要求性も非常に高まり、内因性の合成では追いつかずに補給が必要となることがあります。従って、病状に即し、これまでに欠乏が疑われる栄養素に加え、需要が高まる栄養素の補給が重要です。

ほかには、栄養素が持つ特有の生理作用を期待して投与される場合があります。がんの進行した病状では低栄養状態に陥りやすく、免疫機能が低下することが指摘されており、従来から免疫力を高めるといわれているグルタミンやアルギニン、 ω 3系脂肪酸などの補給が周術期での易感染状態に対して有効であるとの報告もあります。ただし、その詳細はまだ不明な点が多く、有効な利用方法は確立されていません。そして、細菌やウイルスなどの感染状態にある場合に免疫を高めると、過剰な免疫反応を起こし、逆に危険な病状となる恐れがあります。そのため、免疫力向上を期待した栄養療法は、感染が明らかな時期ではなく、易感染状態が起こりうると予想された段階から事前に実施することが大切だと考えられています。

そして、これらがん診療における栄養状態悪化の背景には栄養摂取量自体の低下があり、ある特定の栄養素に偏って摂取しても解決策とはならず、インバランスを増強させる可能性があります。長期にわたるがん治療では、日常生活に支障がない時点から今後の病状展開を予測し、経口摂取を基本としつつその低下時にはバランスを補正するような栄養管理に努め、より健全な状態を維持することを目標とします。

飢餓因子と炎症因子による 栄養状態の評価

▶ 早期に栄養管理を開始するための判断基準はあるのでしょうか。

矢野 がん患者さんの低栄養の病態を評価する指標として、近年、GPS(グラスゴー予後スコア)が注目されています。GPSは、飢餓の指標である血清アルブミン値と、慢性炎症の指標であるCRP(C反応性タンパク)の2因子を組み合わせてスコア化したものです(図表3)。GPSのスコアが高くなるほど栄養状態が悪く、予後も悪化するため、この評価に応じて早期介入を判断します。

▶ 飢餓と炎症は、どのような影響を及ぼすのでしょうか。

飯島 飢餓により栄養素が不足し体重減少が著しい患者さんでは、有害事象の発生頻度だけでなくその重症度も高くなるのが明らかになっています。また、侵襲に起因する防御反応やがん自体が及ぼす侵

襲としての炎症が、がん患者さんの予後を悪くすることもわかっています。このようなことから、飢餓と炎症が患者さんの予後を予測する因子として着目されているのです。

在宅治療を行っている患者さんや家族に対しては、簡単に把握できる指標として「痩せ」に注目してもらい、あわせて食事摂取量や嗜好、食形態・内容が最近どのように変化したかを聞き出すことが大切になります。

図表3 GPS(Glasgow Prognostic Score)

| 群 | CRP | 血清アルブミン | スコア | 解釈 |
|---|------------|-----------|-----|--------|
| ① | ≤ 1.0mg/dL | ≥ 3.5g/dL | 0 | 正常パターン |
| ② | ≤ 1.0mg/dL | < 3.5g/dL | 1 | 飢餓パターン |
| ③ | > 1.0mg/dL | ≥ 3.5g/dL | 1 | 前悪液質 |
| ④ | > 1.0mg/dL | < 3.5g/dL | 2 | 悪液質 |

食道がん補助化学療法における 栄養療法の選択

▶ 食道がんの補助化学療法では、実際にどのような栄養療法が行われているのですか。

矢野 経口摂取ができない患者さんには経腸栄養剤の使用も考慮します。胸部食道がんで術前FAP療法(5-FU+シスプラチン+アドリアマイシン)予定症例に対し、経腸栄養剤投与群と中心静脈栄養剤投与群に振り分けてランダム化比較試験¹⁾を行ったところ、経腸栄養剤群では白血球減少及び好中球減少の発現に差がみられました。

その結果を受け、術前DCF療法予定症例に対して経腸栄養剤を投与して臨床試験²⁾を実施しました。この試験の結果から、経腸栄養剤に含まれる栄養素(脂肪)の違いが、下痢や口内炎などの粘膜障害、肝機能障害、血液毒性の発現に影響を及ぼす可能性が推測されました。

更に、シンバイオティクス*を経腸栄養剤に加えると、有害事象が抑制できることを経験しています。

機序は明確になっていませんが、経腸栄養剤により腸内細菌叢と腸管粘膜のバリア機能が維持され、それがバクテリアルトランスロケーション**によるFNを抑制し、またリンパ球減少や下痢といった有害事象の予防につながると考えられます。

飯島 「経腸栄養か静脈栄養か」という投与経路の問題ではなく、大切なのは両者を上手に使い、双方の長所を生かし、欠点を補いつつ、患者さんに必要な栄養を適切に投与することです。投与量が適切かどうかは投与後に再評価し、その利用効率も併せて判断します。静脈栄養療法では血糖値や肝機能などが、経腸栄養療法では下痢などがその判断材料にな

ります。特に腸管の粘膜が絶食や侵襲で荒廃している状態では吸収能が低下しており、経腸栄養療法の開始時には、機能回復までの間は静脈栄養療法を併用して、可能な限り必要な栄養量を確保しておくことが必要となります。

1)Miyata H.et al.:Clin Nutr.2012;31(3):330-336

2)Miyata H.et al.:Nutrition.2017;33:204-210

*シンバイオティクス:乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクスと、その成育を促すオリゴ糖や食物繊維などのプレバイオティクスを組み合わせたもの。

**バクテリアルトランスロケーション:腸内細菌(死菌やエンドトキシンなども含む)が腸管外組織に移行し、敗血症や全身性炎症反応症候群(SIRS:systemic inflammatory response syndrome)をきたす病態。

V 薬剤師にも求められる 栄養の視点

一般の薬剤と同様、栄養剤についても 適正使用への貢献に期待

▶ 栄養療法について、薬剤師にはどのようなことを期待されますか。

飯島 一般的な薬剤と同様に、栄養関連製品にもそれぞれ開発コンセプトに基づいた特徴があります。たとえば、細胞外液補充剤は失われた体液補充のための製剤であり、絶食時の維持液やNa補正用の輸液ではありません。薬剤師には、医師が処方した製剤がそれらに合致しているかどうか、患者さんの診療情報とも照合して確認していただきたいと思います。

また、がん治療では経口摂取が不安定な場合があり、その際には薬剤の代謝を関連づけながら症状を判断することも重要です。例えば食事摂取量の減少による尿量の低下が薬剤の腎排泄量に影響し、血中濃度が上昇して有害事象が発生する場合があります。特に食事摂取量が不安定な病状では、併用薬剤とともに摂食状況に十分注意を払って、いわゆるシックデイ対応を踏まえて指導していただきたいと期待しています。

矢野 患者さんの病状に合った薬剤が処方されているかチェックできるのは薬剤師であり、その職能を十分に活かすことがより良い医療につながります。病棟業務では患者さんの栄養面もアセスメントし、薬剤の適正使用に貢献していただきたいと思います。

VI “患者さん目線”の 情報提供を目指して

科学的根拠に基づいた 実効性のある情報提供を進めたい

▶ 最後に、栄養療法に関して、今後の構想や展望をお聞かせください。

飯島 栄養学という領域は生理学や生化学、免疫学など様々な分野の知識が必要とされるため、十分な知識を得るのは大変ですが、医療に携わる者として、それぞれの専門性を生かすべく基礎的な知識は持つべきです。これまで栄養療法に関する教育活動は十分ではありませんでしたので、まずは、医療スタッフと一緒に学んでゆきたいと思います。

同時に、患者さんやご家族への啓発も重要です。その一環として、当院レストランでは、世界規模の疫学調査で様々な健康上のメリットが評価されている地中海式食事***の考え方を類似性のある和食に取り入れたメニューを提供し、参考にしてもらっています。患者さんが再び元気な生活を送れるよう、そして食事面から健康を考え直すことができるよう、このような多面的なアプローチで実効性のある情報提供をしていきたいと思っています。

矢野 情報が氾濫する中、正しい情報を提供することは、都道府県がん診療連携拠点病院である当院の重要な使命でもあります。その一環として、科学的根拠に基づく豊富な情報を紹介した『患者さん目線から考える がんの栄養・食事ガイドブック』を作成、出版しました(写真)。

今後は、情報提供の仕組みづくりに取り組むことも大きな課題です。その一つとして、がん患者さんの健康維持に寄与する食品の開発も目指したいと考えています。そのほかにも、既存の有用な食品に対して「大阪国際がんセンター監修」といった形で推奨するなど、患者さんやご家族が情報を得る上で有益な取組みを意欲的に進めていきたいと思っています。

***地中海式食事:新鮮な野菜・果物、豆類、穀類、魚介類、適量のオリーブオイル、チーズ、ヨーグルトなどを使った料理。

写真



「患者さん目線から考える
がんの栄養・食事ガイドブック」
(メディカルレビュー社)
監修:松浦成昭・左近賢人
編集:矢野雅彦・飯島正平

地方独立行政法人 大阪府立病院機構
大阪国際がんセンター
大阪府大阪市中央区大手前3-1-69

総 長:松浦成昭
院 長:左近賢人
開 設:1959年
病床数:500床
診療科:27科
薬剤師数:41名
(常勤36、非常勤5)



〈2017年5月現在〉