<講演1>

"Drug Nutrient Interactions in Critically Ill Patients"

「専門的ニュートリションサポートを受けている患者における 薬と輸液の相互作用」

<講演2>

"Nutritional Management of Oncology Patients"

「癌患者の栄養管理」

<講演1>

"Drug Nutrient Interactions in Critically Ill Patients"

「専門的ニュートリションサポートを受けている患者における 薬と輸液の相互作用」

Nutritional Management of Oncology Patients

Gordon S. Sacks, Pharm.D., BCNSP
Department of Clinical Pharmacy Practice
University of Mississippi School of Pharmacy

癌患者の栄養管理

Gordon S. Sacks, Pharm.D., BCNSP

和訳: 渡邊真知子, 大山彰裕, 柳本寛子, 高嶋泰之 監訳: 本間真人, 幸田幸直 筑波大学附属病院薬剤部

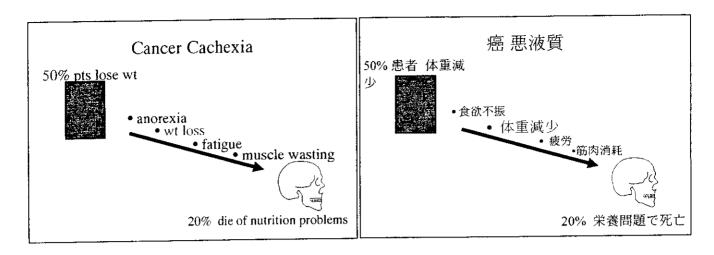
I am very honored to be here today and have the opportunity to lecture to you. I wish to express my gratitude for the kind invitation to travel to Japan and visit your prestigious hospitals and universities. I especially would like to thank Dr. Homma of the University of Tsukuba who corresponded with me on many occasions to plan my visit and Dr. Nabeshima of Nagoya University who directs the visitation program. I would also like to mention that my wife, Aimee, has traveled here with me on my visit and she is grateful for your generous hospitality.

Objectives

- Understand the frequency, severity, and significance of malnutrition and weight loss in oncology patients
- Review the pathogenesis of cancer malnutrition
- Discuss the role of nutritional therapy in oncology patients undergoing surgery, chemotherapy, radiation therapy, and bone marrow transplantation
- Review macro- and micronutrient in oncology patients requiring parenteral nutrition
- Outline guidelines for nurses caring for oncology patients receiving parenteral nutrition

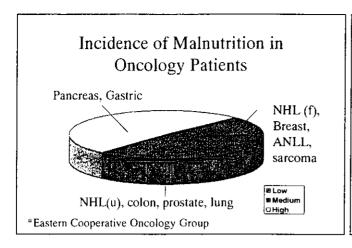
目的

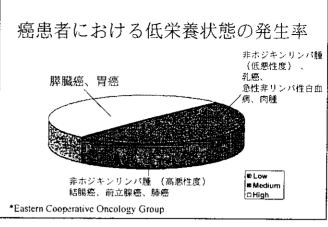
- ・癌患者における低栄養状態と体重減少の 頻度、重症度及び重要性
- ・癌患者における低栄養状態の原因
- ・外科手術、化学療法、放射線療法及び骨髄移植 を受けた癌患者における栄養療法の役割
- ・経静脈栄養施行癌患者に対する各栄養素の役割
- ・経静脈栄養施行癌患者をケアする看護婦のため の指針



Undernutrition and weight loss are frequent occurrences in adult patients with cancer. In fact, epidemiological studies have shown that almost 50% of patients hospitalized with malignancy lose > 10% of pre-illness weight and 20% of patients with cancer die of problems related to nutritional deterioration. This syndrome of progressive weight loss, creased caloric intake, and muscle wasting is often referred to as cancer cachexia. Weight loss has been cited by many as the major prognostic indicator in cancer patients, correlating with poor survival, decreased response to therapy, and decreased quality of life.

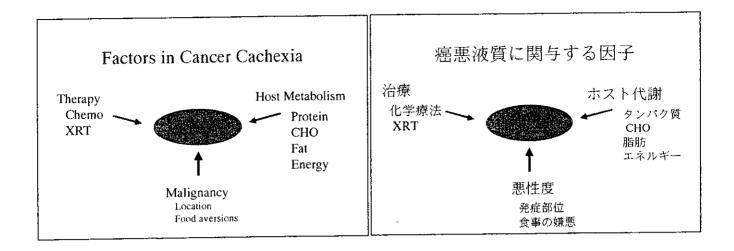
低栄養状態と体重の減少は成人癌 患者に非常に多くみられます。実 際、悪性腫瘍で入院している患者 の約50%は、罹患前と比べて10% 以上体重が減少していること、ま た、癌患者の20%が栄養状態の悪 化が原因で死亡していることが、 疫学的研究により明らかとなって います。体重減少の進行、カロリ 一摂取の減少、筋肉消耗を伴うこ の症候群は'癌悪液質'とよばれて います。体重減少は、生存率・治 療反応性の低下・QOLの低下など との関連から、癌患者の主要な予 後因子として多くの場面で言及さ れてきました。





The most comprehensive evaluation of weight loss in cancer patients was published in 1980 by the Eastern Cooperative Oncology Group. The study evaluated over 3000 patients with a wide variety of tumor types enrolled from 12 different chemotherapy programs. Weight loss six months prior to the institution of chemotherapy was evaluated and compared to the patient's pre-illness weight. Patients with favorable subtypes of non-Hodgkin's lymbreast phoma, cancer, nonlymphocytic leukemia and sarcomas had the lowest frequency of weight loss (31-40%), whereas patients with unfavorable non-Hodgkin's lymphoma, colon cancer, prostate cancer, and lung cancer presented with an intermediate frequency of weight loss (48-61%). Patients with pancreatic and gastric cancer had the highest frequency of weight loss (83-87%), with 30% of patients having > 10% weight loss. Even more importantly, among patients with similar anatomical sites of involvement, weight loss was associated with decreased survival. This finding achieved statistical significance in all tumor types studied, except for acute nonlymphocytic leukemia, pancreatic, and gastric cancer.

癌患者の体重減少に関する最も包括 的な評価は、Eastern Cooperative Oncology Groupによって1980年に発表 されました。その研究は、12の異な った化学療法プログラムに登録され た広範な腫瘍タイプの患者、3000人 以上を対象として評価しています。 化学療法開始前6ヶ月の体重を評価 し、罹患以前の体重と比較しました。 非ホジキンリンパ腫、乳癌、急性非 リンパ性白血病、肉腫などの悪性度 が低いタイプの癌患者は、体重減少 の頻度が最も低く(31%-40%)、一 方、悪性度が高い非ホジキンリンパ 腫、大腸癌、前立腺癌、肺癌では中 程度の頻度を示しました(48%-61%)。膵臓癌、胃癌の患者では体重 減少の頻度が最も高く(83%-87%)、30%の患者が10%以上の体 重減少を示しました。さらに重要な ことに、同一癌の患者間で比較する と、体重減少は生存率の低下と関連 していました。この結果は急性非リ ンパ性白血病、膵臓癌、胃癌を除き、 調査したすべてのタイプの癌におい て統計的に有意でした。



Having cited the widespread prevalence of undernutrition and the impact of weight loss on survival, I will now discuss the etiologies for this cachectic syndrome. Multiple factors have been identified as contributing to the poor nutritional status of these patients.

ここまで、低栄養状態や体重減少が患者の生存率に広くに関与していることを述べてきましたので、これからは、この悪液質症候群の病因について論じていこうと思います。これまでに、さまざまな要因が癌患者の低栄養状態に寄与する因子として同定されてきました。

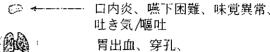
Radiologic/Chemotherapeutic Abnormalities

formation



Mucositis, dysphagia, dysgeusia, nausea/vomiting gastric bleeding, perforation, ulcers, malabsorption Diarrhea, intestinal obstrx, fistulae

放射線/化学療法による異常





漬瘍、吸収不良 ・下痢、腸閉塞、フィス テル形成

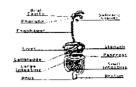
Toxicity from chemotherapy and radiotherapy can have dramatic impact on the gastrointestinal tract. For instance, certain chemotherapeutic agents such as cytoxan and cisplatin can cause severe nausea and vomiting. Less well known is the alteration in taste caused by agents such as doxorubicin and vincristine. Nutritional alterations from radiotherapy can vary depending upon the body region being irradiated: mucositis often occurs in head/neck cancer patients, whereas nausea and vomiting develops if the abdomen is irradiated or diarrhea when the colon undergoes radiation therapy

Tumor Related Factors



- Esophageal obstrx
- Dysphagia
- Gastric dilatation
- Changes in taste and smell

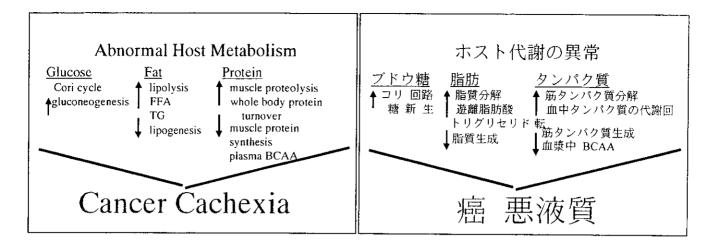
癌関連因子



- 食道閉塞
- 嚥下困難
- 胃拡張
- 味覚、臭覚の変化

Anatomic factors also play a role in decreased food intake. Patients with head/neck cancer diminished oral intake have from dysphagia. Esophageal or proximal gastric cancers can predispose the patient to partial or complete bowel obstruction. Cancers involving the stomach may cause ulcerations, whereas small bowel involvement may include fistulas. Thus, all of these factors can lead to impaired nutritional status. Food aversions from tumor-induced alterations in taste and smell sensations have been noted in cancer patients. An increased sensitivity for sweet and bitter tastes, leading to a decreased appetite has been reported.

解剖学的な要因も、癌患者の食物摂 取の減少にひとつの役割を果たして います。頭部/頸部癌患者は嚥下が困 難なため経口摂取量が減少します。 食道癌や近位胃癌患者は部分的もし くは完全な腸閉塞が生じる傾向があ ります。胃に関連した癌は潰瘍を引 き起こすこともありますし、小腸に 関連した癌ではフィステルを伴うこ ともあります。このように、これら すべての要因が癌患者を低栄養状態 に導いています。癌患者は腫瘍が原 因で味覚や臭覚が変化し、食べ物を 嫌悪することがあります。甘味や苦 味に対する感受性の増大は、食欲の 減退につながると報告されていま す。



Altered host metabolism is the final cause of cancer cachexia. This may include abnormalities in protein, and fat. Wastage of host energy may occur through abnormal glucose kinetics that results in metabolic cycles (such as recycling lactate and alanine), which consume energy but produce no useful chemical work. Abnormalities in protein metabolism include increased muscle protein breakdown, decreased muscle protein synthesis, and an increased body protein turnover. These derangements in protein metabolism seem to indicate that cancer patients cannot undergo metabolic adaptation to decreased food intake. Abnormal lipid metabolism is reflected by increased lipolysis, decreased lipogenesis, increased free fatty acid turnover. The presence of hypertriglyceridemia has been noted frequently in cancer patients, and this can limit the use of intravenous fat emulsions in patients requiring parenteral nutrition.

最終的な癌悪液質の原因は、患者の代 謝状態の変動です。これにはグルコー ス、蛋白質、脂質の代謝異常が関わっ ています。患者のエネルギー消耗状態 は、最終的に代謝循環(乳酸やアラニ ンを再循環させるような)してしまう ような異常なグルコース動態によっ て引き起こされるのですが、この状態 はエネルギーを消費するだけで有効 な化学的作用を示すことはありませ ん。蛋白質代謝の異常により、筋蛋白 質の分解や合成が促進し、また体内蛋 白質の代謝回転も増大します。このよ うに蛋白質の代謝が再構成されるの は、食物摂取量が減少している事態 に,癌患者の身体が適応できないこと を示しているようです。脂質代謝が異 常になるのは、脂質分解が促進し、脂 質合成が減少し、そして遊離脂肪酸の 代謝回転が増大するからです。癌患者 がしばしば高トリグリセリド血症に なることがありますが、このような事 態は、静脈栄養を必要とする患者に対 して脂肪乳剤の使用を制限すること になります。

Nutritionally-at-Risk

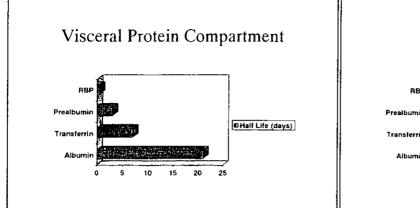
<u>Time</u>	Wt loss
1 month	> 5% UBW
6 months	> 10% UBW
6 months	> 20% IBW

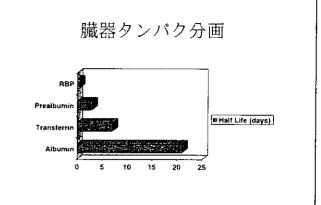
低栄養状態のリスク患者

期間	<u>体重減少</u>
1ヶ月	> 5% 通常体重
6 ケ月	> 10% 通常体重
6 ヶ月	> 20% 理想体重

Because multiple factors may be responsible for cancer cachexia and the final result may be increased mortality, early identification of patients at nutritional risk is essential. One of the simplest techniques for assessment of nutritional status is weight loss. Both the quantity and time interval are important. The current criteria for classifying patients as being at risk for undernutrition include: (1) involuntary weight loss of > 10% usual body weight within six months, (2) weight loss of $\geq 5\%$ usual body weight over 1 month, or (3) weight loss of \geq 20% ideal body weight over any time period.

さまざまな因子が癌悪液質に関わ っており、最終的には死亡率の増 加にもつながるため、栄養状態の リスクを伴う患者を早期に発見す ることが不可欠です。栄養状態を 評価するための最も簡単な方法の ひとつが体重の減少を調べること です。どのくらいの期間にどの程 度減少したかが重要です。最近で は、低栄養状態の危険性を伴う患 者を3種類に分類し定義していま す。すなわち、(1)6ヶ月以内に 通常体重(UBW)が自然に10%以上 減少する、(2)1ヶ月間で通常体 重(UBW)の5%以上が減少する、も しくは(3)ある一定の期間に理 想体重(IBW)の20%以上が減少す る。

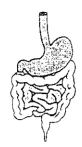




We commonly measure plasma transport proteins to evaluate visceral protein mass as a measurement of the severity of undemutrition. These proteins include albumin, transferrin. prealbumin, and retinol-binding protein. Although albumin has traditionally been used as a nutritional index, its use must be interpreted cautiously due to its long half-life (21 days) and its sensitivity to hydration status of the patient. We prefer to use prealbumin because of its short half-life (2-3 days) and it is not affected by hydration status.

我々は、低栄養状態の重症度を知 る指標としての臓器蛋白量を評価 するために、通常、血漿輸送蛋白 量を測定しています。これらの蛋 白質は、アルブミン、トランスフ ェリン、プレアルブミン、レチノ ール結合蛋白です。アルブミンは もともと栄養学的な指標として用 いられてきましたが、半減期が長 く(21日間)、患者の体液量に影響 を受けやすいので、その値は慎重 に解釈しなければなりません。 我々は、半減期が短く(2-3日間)、 体液量に影響を受けないという理 由でプレアルブミン値を用いてい ます。

Enteral Nutrition



"If the gut works, USE IT!"

経腸栄養



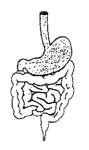
"消化管が働くなら、それを使え!"

Now that we know how to identify patients at risk for undernutrition, how do we decide which is the best method to feed our patients? The old adage "If the gut works, use it" still holds true.

こまでの話で、低栄養状態の危 険性を伴う患者を確認する方法が わかったと思いますが、それでは、 患者に栄養を供給するための最善 の方法をどのように決めたらいい のでしょうか?'もし、消化管が働 くなら、それを使用せよ'という古 いことわざは、今でも真実です。

Enteral vs Parenteral Nutrition

- Improved complication profile
- Cost differential
- Physiologic advantages

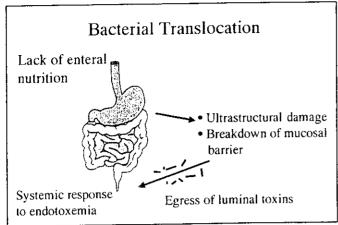


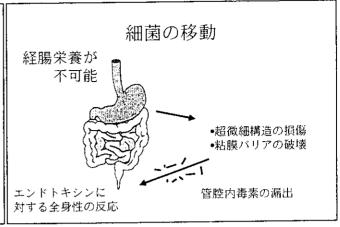
経腸 vs 経静脈栄養

- 合併症プロフィール
- 費用の相違
- 生理学的利点



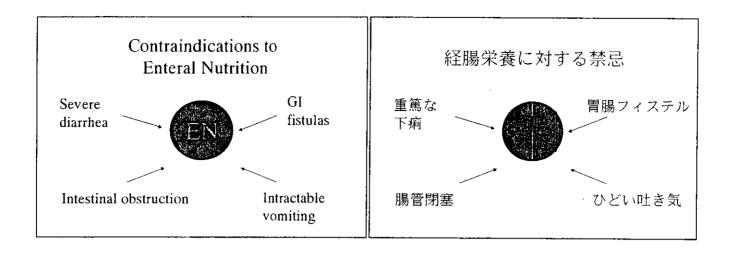
When the gastrointestinal tract is accessible but the patient will not or cannot eat, enteral nutrition is more appropriate than parenteral nutrition. Patients with mild nausea, oropharyngeal obstruction, or central nervous system pathology can benefit from enteral nutrition because it is inexpensive, safe, and more physiologic.





Experimental studies have shown that with the lack of oral intake, there is an atrophy of the gut that causes a breakdown in mucosal integrity. This could facilitate the migration of luminal toxins from the gut into the systemic circulation, ultimately causing infection or sepsis.

経口摂取をしていないと、腸管が萎縮し、粘膜の衛生状態が低下する原因になるという実験結果が示されています。この事態が、内腔の毒素が腸管から全身循環系へ移行するのを促進し、最終的に感染症や敗血症を引き起こすこともあります。



There are some instances when enteral nutrition is contraindicated or cannot be used. Patients with severe diarrhea (> 3 loose stools/day or > 250 mLs/day) probably can't absorb many nutrients, therefore parenteral nutrition would be more appropriate. Obviously, complete gastrointestinal obstruction would prohibit normal digestion; however, if a partial bowel obstruction is present, a feeding tube can often be placed distal to the obstruction and used successfully. Trying to feed a surgical cancer patient with a high-output enterocutaneous fistula (> 500 mL/day) will increase secretions and delay fistula closure. However, studies have shown that patients with low-output enterocutaneous fistulas (< 500 mL/day) can be fed enterally without delaying fistula closure or exacerbating secretions. Finally, intractable vomiting prevents successful gastrointestinal feeding.

経腸栄養が禁忌あるいは使用でき ない例もあります。重篤な下痢(一 日3回以上、あるいは250 ml以上の 下痢便)をしている患者は、おそ らく多くの栄養分を吸収できない ため、経静脈栄養の方がふさわし いでしょう。完全に胃腸管が閉塞 してしまえば、明らかに通常の消 化は妨げられますが、部分的な腸 閉塞であれば、供給チューブを閉 塞部位から離れた位置に設置し て、経静脈栄養をうまく使用する こともできるでしょう。流出物の 多い腸皮フィステル (>500 mL/day)を伴った外科手術の癌患 者に経口摂取しようとすると、分 泌物が増加し、フィステルの縫合 が遅れることになります。しかし、 流出物の少ない腸皮フィステル (<500 mL/day) の患者には、フィ ステルの縫合が遅れたり、分泌物 が増加したりすることなく、経腸 栄養を使用することができるとい う研究結果が示されています。最 後に、手の施しようのないような 吐き気は、胃腸管からの食べ物の 吸収を妨げてしまいます。

Practice Guidelines for Parenteral Nutrition (PN)

- Patients who cannot, will not, or should not eat for > 7 days
- Peripheral PN may be used to provide nutrition support for up to 1 week
- Central PN is necessary when Gl tract is not accessible/functional for > 2 weeks

Who is an appropriate candidate for parenteral nutrition? When patients have severe gastrointestinal toxicity precluding adequate oral intake for > 1 week, parenteral nutrition should be instituted. Venous access for parnutrition includes enteral peripheral and central venous cannulation. Peripheral parenteral nutrition may be used in selected patients to provide partial nutrition support for up to 10 days when they cannot ingest or absorb adequate oral nutrition. The peripheral route is limited because only low concentrations of dextrose (< 10%) can be infused and frequent rotation of catheters are necessary due to the risk of thrombophlebitis. Oncology patients usually require parenteral feeding > weeks, therefore, access to a central vein via the subclavian is usually obtained

経静脈栄養 (PN)施行のための 実践的ガイドライン

- ・7日間以上、食事ができない、食事をしたが らない、食事をしてはいけない患者を対象と する
- ・末梢静脈栄養は、一週間までなら栄養補給 を目的として使用してもよい
- ・中心静脈栄養は、消化管が二週間以上 機能的に損なわれている場合に必要となる

経静脈栄養がふさわしいのはどう いう症例なのでしょうか? が一週間以上も充分な経口摂取が できずに、重篤な消化管障害が生 じている場合には、経静脈栄養を 開始すべきでしょう。経静脈栄養 を施行する場合、静脈へのアクセ スは末梢と中心静脈へのカニュー レ挿入です。末梢静脈栄養は、経 口で充分な栄養分を消化吸収でき ない場合、10日間まで部分的な栄 養補給の目的で患者を選んで利用 できるでしょう。低濃度のデキス トロース(10%以下)しか注入で きないという理由から、末梢ルー トの使用は制限されています。ま た、血栓静脈炎の危険性があるの でカテーテルの交換が必要となり ます。癌患者に対しては、通常2 週間以上の経静脈的な栄養補給が 必要となりますので、鎖骨下静脈 を経由した中心静脈へカテーテル が留置されます。

Parenteral Nutrition and Chemotherapy

Outcome Measure Odds Ratio (95%CI)
Survival 0.74 (0.42-1.3) - 3 m

Survival 0.74 (0.42-1.3) - 3 mo 0.81 (0.62-1.0) overall

Response 0.68 (0.40-1.1) Infection 4.1 (2.4-6.9)

McGeer et al. Nutrition 1990;6:233-40.

経静脈栄養と化学療法

結果オッズ比 (95%信頼区間)生存0.74 (0.42-1.3) 3ヶ月
0.81 (0.62-1.0) 全期間
0.68 (0.40-1.1)営療応答性0.68 (0.40-1.1)感染4.1 (2.4-6.9)

McGeer et al. Nutrition 1990;6:233-40.

Because undernutrition in cancer patients is associated with increased morbidity and mortality, many people initially believed that aggressive parenteral nutrition would improve tumor response to therapy, patient tolerance to therapy, and survival. However, randomized clinical trials did not support this premise. I will now address the use of parenteral nutrition as an adjunct to chemotherapy, radiation therapy, and surgery in oncology patients.

Data from this slide represents the results of a meta-analysis composed of 12 randomized trials investigating the effects of parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy. The pooled data revealed an odds ratio of 0.74 for 3-month survival and 0.81 for overall survival. Thus, patients receiving parenteral nutrition were only 81% as likely to survive as control patients and only 74% as likely at 3 months. In patients receiving parenteral nutrition, the tumor response rate was 68% that of the control patients. Finally, parenteral nutrition patients were four times as likely to have infections compared to control patients. Thus, the best estimates associate parenteral nutrition with decreased survival, worse tumor response, increased infectious complications, and no clinically significant effects on gastrointestinal or hematological toxicity.

癌患者の低栄養状態が罹患率や死亡率の 増加と関連していることから、多くのれたちは、積極的に経静脈栄養を施行す性、 に経療反応性、患者の耐薬性や 生存率が改善すると信じていました。 生存率がら、無作為臨床試験の結果に の仮説を支持しませんでした。 は、経静脈栄養を癌患者の化学療法、 射線療法、外科的手術などの補助ししたい と思います。

このスライドで示したデータは、化学療 法を受けた癌患者に対する経静脈栄養の 効果を調査した12の無作為化試験に対 し、メタ分析を試みた結果を示していま す。データをまとめた結果、 3ヶ月生存 率で0.74、全生存率で0.81のオッズ比を 示しました。このように、経静脈栄養施 行群の生存率はわずか81%、また、3ヶ 月間では74%にすぎませんでした。経静 脈栄養施行群の腫瘍反応性はコントロー ル群の68%でした。最後に、経静脈栄養 施行群はコントロール群と比較して、4 倍の感染率を示しました。したがって経 静脈栄養は、減少した生存率、腫瘍反応 性の悪化、感染性合併症の増加、消化管 や血液関連の障害に対して有効な臨床効 果を示さないというのがベストな判断と 思われます。

ACP Position Paper

"... routine use of parenteral nutrition for patients undergoing chemotherapy should be strongly discouraged . . ."

ACP. Ann Intern Med 1989;110:734-6.

ACP の立場を示す論文

"... 化学療法を受けている 患者に対し、日常的な経静脈 栄養は避けるべきである..."

ACP, Ann Intern Med 1989;110:734-6.

The American College of Physicians recommended that the routine use of parenteral nutrition for patients undergoing chemotherapy should be strongly discouraged, and in deciding to use such therapy in patients whose undernutrition is life-threatening, physicians should take into account the possible exposure to increased risk.

American College of Physiciansでは、化学療法を受けている患者に対し、日常的に経静脈栄養を使用することは避けるべきである、との内容を推奨しています。低栄養状態にあり生命の危機にさらされています。大きなといる場合に対して経静脈栄養を実施するというかを決める場合には、医師は危険性がさらに増加することを考慮しなければなりません。

Parenteral Nutrition and Radiation Therapy

Author	Tumor Type	Effects of TPN
Kinsella et al.	Pelvic	Improved transferrin
(Int J Rad 1981;	7:543-8)	No chg QOL/complic.
Ghavimi et al.	Pelvic/abdom	No chg survival/anthrop
(J Peds 1982;101:.	530-7)	Worse trt toxicity
Solassol et al. (Nutr Cancer 19		Improved transferrin Improved trt toxicity No chg in survival

経静脈栄養と放射線療法

著者	腫瘍部位	経静脈栄養の効果
Kinsella 5	骨盤	トランスフェリン値の
改善 (Int J Rad 1981;7 Ghavimi 5 (J Peds 1982;101)	•	全名な今体症;変化なし 消化管毒性の悪化
Solassolら 善	卵巣	トランスフェリン値の改
(Nutr Cancer 198	30;1:13-8)	消化管毒性の改善 生存率,変化なし

The initial enthusiasm for adjuvant use of parenteral nutrition in radiation patients was based on anecdotal and retrospective studies, but there have been few prospective controlled clinical trials in this area. This slide summarizes three of five prospective, randomized. controlled evaluating the effects of parenteral nutrition in patients receiving radiation therapy. No differences in survival or quality of life were seen between parenteral nutrition patients and control patients, although nutritional indices (transferrin) were improved in two studies. The use of parenteral nutrition was associated with less gastrointestinal toxicity in the study conducted by Solassol et al. but was associated with a worsening of hematological and gastrointestinal side effects in the trial performed by Ghavimi et al. Therefore, the universal use of parenteral nutrition has not been associated with a significant benefit in terms of improved response or tolerance to therapy, or an increase in survival.

放射線療法を受けた患者に対して補 助的に経静脈栄養を利用しようとす る試みが、過去において熱心に行わ れてきました。これらは'逸話'やレト ロスペクティブな研究結果に基づく ものでしたが、最近、この領域のプ ロスペクティブな試験の結果が報告 されました。このスライドは放射線 療法を受けた患者に対する経静脈栄 養の効果を評価したもので、5つのプ ロスペクティブ無作為化比較試験の うちの3つをまとめたものです。経静 脈栄養施行群とコントロール群で は、栄養的な指標(トランスフェリ ン値) は改善されましたが、生存率 とQOLの改善度において差は認めら れませんでした。Solassolらの報告で は、経静脈栄養は消化管の副作用を 減少させますが、Ghavimiらによれ ば、逆に、血液や消化管関連の副作 用を悪化させると報告しています。