

# Cachexiaの新しい治療

New treatment of cachexia

網谷真理恵／網谷東方／浅川明弘／乾 明夫

## SUMMARY

悪液質 (cachexia) 病態の解明が進むなかで、新規治療薬の開発が進められている。グレリンおよびグレリンアナログ、選択的アンドロゲン受容体調節薬 (SARMs)、テストステロン、ミオスタチン抗体、メラノコルチン4受容体 (MC4R) 拮抗薬など、研究新薬やほかの用途に承認された薬などの臨床試験が数多く実施され、一部は進行中である。悪液質治療薬の新規開発が行われることで、悪液質によりQOLが低下した患者の予後改善および生存日数の延長につながることを望む。

## KEY WORDS

- 悪液質
- 食欲不振
- 炎症性サイトカイン
- グレリン

## I はじめに

悪液質 (cachexia) がもたらす栄養不良には、食欲不振が大きく影響している。さらに、炎症性サイトカインに誘発される全身の炎症反応による代謝異常のため、骨格筋分解の亢進、インスリン抵抗、脂質分解の亢進などの同化障害が生じ異化亢進された状態にある。この代謝障害が高度になり、癌悪液質 (cancer cachexia) のステージが“前悪液質 (precachexia)”, “悪液質 (cachexia)”, “不応性悪液質 (refractory cachexia)”と進行すると、栄養補給を行っても有効に同化することができなくなり、栄養不良は不可逆的な状態になる。食欲低下により摂食量が減少するため、栄養補助食品や経管栄養、静脈栄養などを適切に用いて栄養管理を行うことは必要不可欠だが、悪液質、特にrefractory cachexiaが出現すると、異化亢進による代謝障害が

生じ、栄養補給を行っても胸水や腹水ならびに全身浮腫などの症状が出現するため、QOLを低下させることにもなりうる。そのため、悪液質のステージを評価し、適切な栄養管理を行うことが重要となる。

近年悪液質の機序は解明されつつあり、悪液質による低栄養状態を改善する薬剤開発の試みがなされている。悪液質においては、炎症性サイトカインが代謝異常および食欲不振において中心的な役割を担っているため、食欲不振と炎症性サイトカインによる炎症の制御を標的とした治療薬の開発が進められている。

## II 薬物療法

悪液質の要因を心身両面から十分に検討したうえで、チーム医療として悪液質に対処し、そのなかで栄養療法、運動療法に加えて薬物投与を考慮する(図1)<sup>1)2)</sup>。

### 1. サイトカイン抑制薬

癌組織や担癌宿主から放出されるサイトカインなどを抑制する薬剤で、グルココルチコイド、プロゲステロン、エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid ; EPA), 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-dFUrd), メラトニン, サリドマイド, 非ステロイド系抗炎症薬[cyclooxygenase-2 (COX-2) 阻害薬], アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme ; ACE) 阻害薬などが試みられている。また、グレリンもサイトカインを抑制する作用をもつ。多価不飽和脂肪酸であるEPAは、炎症抑制をはじめproteolysis-inducing factor (PIF), lipid mobilizing factor (LMF)の産生低下、脂肪および骨格筋の分解抑制をもたらすことで悪液質患者のQOLを維持するなどの効果があり、わが国においても癌患者に対し広く用いられている。

サイトカインは食欲不振のほか、発熱、疲労、抑うつなどの病的行動 (sickness behavior) に関与するため<sup>3)4)</sup>、その改善効果も期待される。

### 2. 胃・消化管運動改善薬

悪液質においては、胃排出能の低下に基づく早期の満腹感が生じる。メトクロプラミドのような消化管運動改善薬は、担癌患者の食欲不振、消化管蠕動不全への使用が推奨されている。セロトニン (5-hydroxytryptamine ; 5-HT) 4受容体作動薬のモサプリドクエン酸塩やイトプリド塩酸塩は、胃排出能を促進するのみならず、胃近位部の受容性弛緩を促進し早期満腹感の軽減に有効である。

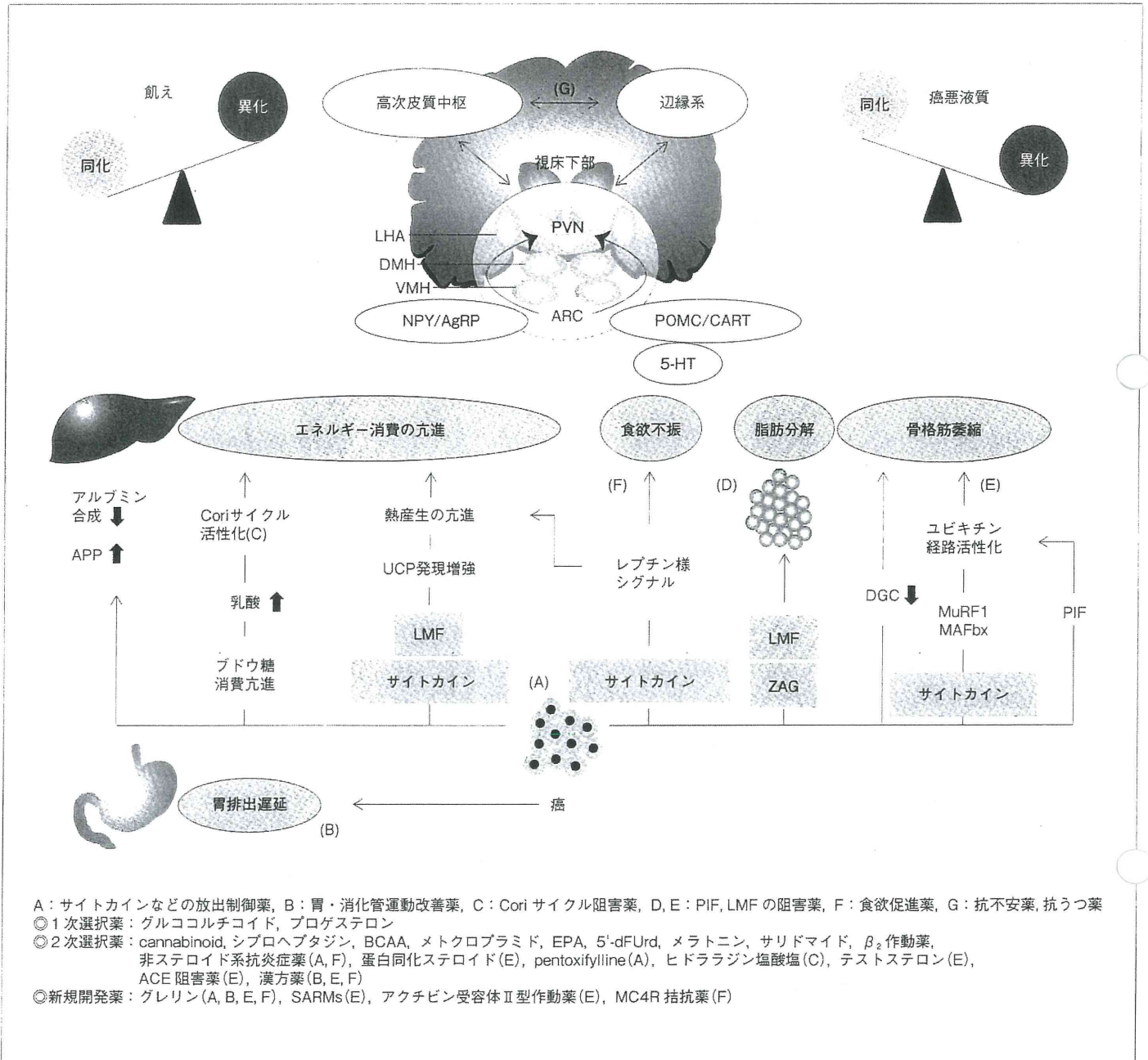


図1. 癌悪液質の成因と治療

悪液質は食欲低下、エネルギー消費の亢進、脂肪減少、骨格筋の減少を特徴とし、その成因に応じて治療を考慮する必要がある。1次選択薬はグルココルチコイドとプロゲステロンであるが、プロゲステロンは日本では認可されていない。2次選択薬としては、多くの薬剤が臨床応用されつつある。

ARC: 弓状核, VMH: 脳内側核, DMH: 背側核, LHA: 外側野, PVN: 室傍核, NPY: neuropeptide Y, POMC: proopiomelanocortin, CART: cocaine-and amphetamine-regulated transcript, ZAG: zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein, MuRF1: muscle ring-finger protein 1, MAFbx: muscle atrophy F-box, APP: acute phase protein, UCP: uncoupling protein, DGC: dystrophin glycoprotein complex

(文献1) 2)より改変・引用)

表1. 悪液質とサルコペニアに対する臨床研究

薬物/化合物	会社名	メカニズム	対象疾患/対象者	開発状況	文献
Megace <sup>®</sup> ES	Par Pharmaceutical	酢酸メゲストロール	癌/エイズ	FDA承認	Beller, et al : 1997 Bruera, et al : 1990 Loprinzi, et al : 1990
Anamorelin	Helsinn Therapeutics	グレリン受容体作動薬	癌	第Ⅲ相	Garcia, et al : 2013
Vitor <sup>™</sup>	Ark Therapeutics	ACE阻害薬	癌	第Ⅲ相	Smith, 2006
EPA	Nestle, Danone, Abbott, Fresenius	SOD作動薬およびUPP活性化	癌	第Ⅱ/Ⅲ相	Hardman, et al : 2004 Barber, et al : 2001 Fearon, et al : 2006
H-4864-GMP	Bachem	合成ヒトグレリン	癌	第Ⅱ相	Neary, et al : 2004
GTx-024 (Ostarine)	GTx	SARM	癌	第Ⅱ相	Dobs, et al : 2011
U-1250	Bachem	合成ヒトグレリン	癌	第Ⅱ相	Strasser, et al : 2008
P-0861	Polypeptide Laboratories	合成ヒトグレリン	癌	第Ⅱ相	Lundholm, et al : 2010
SUN11031	Asubio Pharmaceuticals	合成ヒトグレリン	慢性閉塞性肺疾患	第Ⅱ相	Levinson, et al : 2012
INCB018424	Incyte	Jak1/2阻害	白血病	第Ⅱ相	Eghtedar, et al : 2012
OHR118	OHR Pharmaceutical	ペプチド核酸免疫調節	エイズ	第Ⅱ相	Chasen, et al : 2011
Celecoxib (Celebrex)	Pfizer	COX-2阻害	癌	第Ⅱ相	Mantovani, et al : 2010
BYM338	Novartis	ヒトモノクローナル抗体	癌	第Ⅱ相	不明
MT-102	PsiOxus Therapeutics	β受容体遮断	癌	第Ⅱ相	Stewart, et al : 2011
ALD518 (BMS-945429)	Alder Biopharmaceuticals	ヒトIL-6モノクローナル抗体	癌	第Ⅱ相	Bayliss, et al : 2011
CK-2017357	Cytokinetics	骨格筋トロポニン活性	筋萎縮性側索硬化症	第Ⅱ相	Shefner, et al : 2012
AEZS-130 (EP-01572)	Aeterna Zentaris	グレリン受容体作動薬	健常者	第Ⅰ相	Piccoli, et al : 2007
Lenalidomide	Celgene	サリドマイドアナログ	癌	第Ⅰ相	Sharma, et al : 2006
Olanzapine	Eli Lilly	H <sub>1</sub> 受容体作動薬 5-HT <sub>2</sub> 受容体拮抗薬	癌	第Ⅰ相	Braiteh, et al : 2008
ACE031	Acceleron Pharma	アクチビン受容体Ⅱ型作動薬	健常者	第Ⅰ相	Attie, et al : 2013
LGD-4033	Ligand Pharmaceuticals	SARM	健常者	第Ⅰ相	Basaria, et al : 2013
GLPG0492	Galapagos	SARM	健常者	第Ⅰ相	Nique, et al : 2012
BL-6020/979	Santhera Pharmaceuticals	MC4R拮抗薬	癌	前臨床	Dallmann, et al : 2011
IL-15	Immunex, Amgen	サイトカイン	癌	前臨床	Harcourt, et al : 2005
PG-873637	Procter & Gamble Pharmaceuticals	CRF2R作動薬	癌	前臨床	Arglès, et al : 2008

SOD : superoxide dismutase, UPP : ubiquitin proteasome pathway, IL-6 : interleukin-6, H<sub>1</sub> : histamine 1, CRF2R : corticotropin-releasing factor 2 receptor (文献38)より改変・引用

### 3. 食欲促進薬

わが国では主にグルココルチコイドが悪液質治療に用いられているが、欧米ではプロゲステロン製剤であるmegestrolも癌悪液質治療に使用可能である。プロゲステロンは、サイトカイン合成の抑制により摂食量を増加させる。Cannabinoidはマリファナ成分の1つであり、強力な制吐作用および癌性疼痛を軽減する作用を有すると同時に、食欲を促進する効果もある。

また抗5-HT薬や分岐鎖アミノ酸製剤 (branched-chain amino acid ; BCAA) を用いて、5-HTを遮断することによる食欲不振、悪液質の改善効果が報告されている。BCAAは、食欲不振をもたらす5-HTの作用を低下させることで食欲を改善し、さらに筋組織の維持にも効果があることが知られている。また、抗精神病薬であるオランザピンの副作用である食欲亢進を利用して悪液質治療に応用する試みも行われている。

### 4. 漢方薬

漢方薬の六君子湯は、臨床的に食欲促進効果を有することが知られてきたが、5-HT<sub>2b/2c</sub>受容体を阻害し、グレリンの分泌を刺激することにより食欲低下、消化管機能不全、骨格筋萎縮、不安行動を改善することが明らかにされた。さらに、動物モデルおよび癌患者において生存日数を延ばすことが報告されている<sup>5)</sup>。現在、肺癌患者の悪液質に対する六君子湯の無作為化第Ⅱ相比較試験が進行中である。

### III

#### 新たな治療薬の開発

悪液質の基礎的病態の解明が進み、いくつかの研究では大きな効果をもたらす可能性を秘めた治療アプローチが見出されている。グレリンおよびグレリンアナログ、選択的アンドロゲン受容体調節薬 (selective androgen receptor modulators ; SARMs), テストステロン, インスリン様成長因子 (insulin-like growth factor ; IGF)-1, ミオスタチン抗体, メラノコルチン4受容体 (melanocortin 4 receptor ; MC4R) 拮抗薬などの研究新薬や、ほかの用途に承認された薬などの臨床試験が数多く実施され、一部は進行中である<sup>6)-33)</sup> (表1)<sup>38)</sup>。

#### 1. グレリン

胃から空腹時に分泌されるグレリンには、食欲促進作用のみならず骨格筋萎縮に対する改善効果も期待されている。グレリンやグレリン受容体作動薬の臨床応用も試みられつつある。臨床研究では、悪液質患者に対しグレリンが食欲を亢進させ、摂食量を増加する作用をもつことが報告されている<sup>9)14)17)</sup>。Anamorelinは経口投与可能なグレリン受容体作動薬で、健常者では体重増加と同化作用を促すことが報告され、現在は癌患者の治療薬として開発が進んでいる。Anamorelinはすでに第II相臨床試験を終了し、癌患者に対しても食欲を亢進させ体重を増加させることが報告されている<sup>9)</sup>。スイスのHelsinn社は2011年8月23日より、非小細胞肺癌に伴う食欲不振/悪液質患者を対象とした、anamorelinのグローバル多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照の第III相臨床試験を開始しており<sup>34)</sup>、国内では小野薬品工業株式会社が第II相

臨床試験を実施中である。

また、カナダのAeterna Zentaris社は2012年3月8日、癌悪液質をもつ患者を対象に、グレリン受容体作動薬であるAEZS-130 (macimorelin) の安全性と薬効を評価する第IIA相臨床試験を開始したと発表している。

#### 2. SARMs

SARMsは骨格筋の減少に対する治療薬として注目されている。癌悪液質が認められる患者159例を対象とするランダム化プラセボ比較第II相臨床試験では、SARMsによる体重増加が有意に認められた<sup>15)35)</sup>。SARMsであるGTx-024は第III相臨床試験に進み、進行非小細胞肺癌患者における悪液質の予防または治療を試みている。

#### 3. ミオスタチン抗体

ミオスタチンは骨格筋量を負に調整し、骨格筋の肥大を抑制する働きをもつ。ミオスタチンとアクチビン受容体のアクチビンII型受容体B (activin type II receptor B ; ActR II b) は悪液質における骨格筋減少の主要因子であり、癌患者ではアクチビンAの増加や骨格筋でのアクチビンAの活性化が認められる。

また、ActR II bの阻害は骨格筋の減少を防ぐのみならず、大腸癌マウスの生存を改善することが報告され、悪液質の治療として注目されている<sup>36)</sup>。

#### 4. MC4R拮抗薬

食欲促進ペプチドであるアグーチ関連蛋白 (agouti-related protein ; AgRP) は内因性のMC4R拮抗薬であり、食欲を亢進させる。AgRPは摂食量を増加しエネルギー消費を減らすことで、癌、尿毒症、慢性腎不全に伴う悪液質を緩和すること

が動物実験で示唆されている。さらにAgRP投与だけでなく、MC4R拮抗薬を投与された担癌マウスは摂食量が増加し、体重を維持できた。近年では、経口投与が可能な選択的MC4R拮抗薬が開発され、担癌マウスの悪液質も改善させる効果があることがわかり、今後の臨床応用への可能性として注目を集めている<sup>37)</sup>。

### IV

#### まとめ

悪液質病態のさらなる解明により、グレリンもしくはグレリン受容体作動薬、SARMsの臨床研究も進んでいる。悪液質治療薬の新規開発が行われることで、悪液質によりQOLが低下した患者の予後改善および生存日数の延長につながることを望む。

#### REFERENCES

- 1) Inui A : Cancer anorexia-cachexia syndrome : current issues in research and management. CA Cancer J Clin 52 : 72-91, 2002
- 2) 網谷真理恵, 小木曾和磨, 網谷東方, 他 : 臨床的側面から, 太田恵一朗 編, がん緩和ケアにおける胸水・腹水管理. 東京, 真興交易医書出版部, 17-34, 2010
- 3) Inui A : Cancer anorexia-cachexia syndrome : are neuropeptides the key ? Cancer Res 5 : 4493-4501, 1999
- 4) Inui A : Cytokine and sickness behavior : implications from knockout animal models. Trends Immunol 22 : 469-473, 2001
- 5) Fujitsuka N, Asakawa A, Uezono Y, et al : Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. Transl Psychiatry 1 : e23, 2011
- 6) Beller E, Tattersall M, Lumley T, et al : Improved quality of life with megestrol acetate in patients with endocrine-insensitive advanced cancer : a randomised placebo-controlled trial. Australasian Megestrol Acetate Cooperative Study Group. Ann Oncol 8 : 277-283, 1997
- 7) Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, et al : A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced

- cancer. *Cancer* **66** : 1279-1282, 1990
- 8) 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* **82** : 1127-1132, 1990
  - 9) Garcia JM, Friend J, Allen S : Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia : a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer* **21** : 129-137, 2013
  - 10) Smith N : Ark plans second Phase III study of Vitor in cancer cachexia after mixed results. *APM Health Europe*, 2006
  - 11) Hardman WE : (n-3) fatty acids and cancer therapy. *J Nutr* **134**(Suppl.) : 3427S-3430S, 2004
  - 12) Barber MD : Cancer cachexia and its treatment with fish-oil-enriched nutritional supplementation. *Nutrition* **17** : 751-755, 2001
  - 13) Fearon KC, Barber MD, Moses AG, et al : Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* **24** : 3401-3407, 2006
  - 14) Neary NM, Small CJ, Wren AM, et al : Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite : acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **89** : 2832-2836, 2004
  - 15) Dobs AS, Boccia RV, Croot CC, et al : Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer : a double-blind, randomized controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* **14** : 335-345, 2013
  - 16) Strasser F, Lutz TA, Maeder MT, et al : Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia : a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-crossover study. *Br J Cancer* **98** : 300-308, 2008
  - 17) Lundholm K, Gunnebo L, Körner U, et al : Effects by daily long term provision of ghrelin to unselected weight-losing cancer patients : a randomized double-blind study. *Cancer* **116** : 2044-2052, 2010
  - 18) Levinson B, Gertner J : Randomized study of the efficacy and safety of SUN11031 (synthetic human ghrelin) in cachexia associated with chronic obstructive pulmonary disease. *e-SPEN J* **7** : e171-e175, 2012
  - 19) Eghtedar A, Verstovsek S, Estrov Z, et al : Phase 2 study of the JAK kinase inhibitor ruxolitinib in patients with refractory leukemias, including postmyeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia. *Blood* **119** : 4614-4618, 2012
  - 20) Chasen M, Hirschman SZ, Bhargava R : Phase II study of the novel peptide-nucleic acid OHR118 in the management of cancer-related anorexia/cachexia. *J Am Med Dir Assoc* **12** : 62-67, 2011
  - 21) Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, et al : Phase II nonrandomized study of the efficacy and safety of COX-2 inhibitor celecoxib on patients with cancer cachexia. *J Mol Med (Berl)* **88** : 85-92, 2010
  - 22) Stewart Coats AJ, Srinivasan V, Surendran J, et al : The ACT-ONE trial, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal cancer: study design. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **2** : 201-207, 2011
  - 23) Bayliss TJ, Smith JT, Schuster M, et al : A humanized anti-IL-6 antibody (ALD518) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* **11** : 1663-1668, 2011
  - 24) Shefner J, Cedarbaum JM, Cudkowicz ME, et al : Safety, tolerability and pharmacodynamics of a skeletal muscle activator in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* **13** : 430-438, 2012
  - 25) Piccoli F, Degen L, MacLean C, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of an oral ghrelin agonist in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **92** : 1814-1820, 2007
  - 26) Sharma RA, Steward WP, Daines CA, et al : Toxicity profile of the immunomodulatory thalidomide analogue, lenalidomide : phase I clinical trial of three dosing schedules in patients with solid malignancies. *Eur J Cancer* **42** : 2318-2325, 2006
  - 27) Braiteh F, Dalal S, Khuwaja A, et al : Phase I pilot study of the safety and tolerability of olanzapine (OZA) for the treatment of cachexia in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* **26** (Suppl.) : 20529, 2008
  - 28) Attie KM, Borgstein NG, Yang Y, et al : A single ascending-dose study of muscle regulator ACE-031 in healthy volunteers. *Muscle Nerve* **47** : 416-423, 2013
  - 29) Basaria S, Collins L, Dillon EL, et al : The safety, pharmacokinetics, and effects of LGD-4033, a novel nonsteroidal oral, selective androgen receptor modulator, in healthy young men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **68** : 87-95, 2013
  - 30) Nique F, Hebbe S, Triballeau N, et al : Identification of a 4-(hydroxymethyl) diarylhydantoin as a selective androgen receptor modulator. *J Med Chem* **55** : 8236-8247, 2012
  - 31) Dallmann R, Weyermann P, Anklin C, et al : The orally active melanocortin-4 receptor antagonist BL-6020/979 : a promising candidate for the treatment of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **2** : 163-174, 2011
  - 32) Harcourt LJ, Holmes AG, Gregorevic P, et al : Interleukin-15 administration improves diaphragm muscle pathology and function in dystrophic mdx mice. *Am J Pathol* **166** : 1131-1141, 2010
  - 33) Argilés JM, Figueras M, Ametller E, et al : Effects of CRF2R agonist on tumor growth and cachexia in mice implanted with Lewis lung carcinoma cells. *Muscle Nerve* **37** : 190-195, 2008
  - 34) Fearon K, Arends J, Baracos V : Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* **10** : 90-99, 2013
  - 35) Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, et al : The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women : results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **2** : 153-161, 2011
  - 36) Zhou X, Wang JL, Lu J, et al : Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell* **142** : 531-543, 2010
  - 37) Weyermann P, Dallmann R, Magyar J, et al : Orally available selective melanocortin-4 receptor antagonists stimulate food intake and reduce cancer-induced cachexia in mice. *PLoS One* **4** : e4774, 2009
  - 38) Amitani M, Asakawa A, Amitani H, et al : Control of food intake and muscle wasting in cachexia. *Int J Biochem Cell Biol* **45** : 2179-2185, 2013

あみたに・まりえ  
 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・  
 行動医学講座心身内科学分野  
 あみたに・はるか  
 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・  
 行動医学講座心身内科学分野助教  
 あさかわ・あきひろ  
 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・  
 行動医学講座心身内科学分野准教授  
 いぬい・あきお  
 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・  
 行動医学講座心身内科学分野教授

# 緩和ケアチームからみたcachexiaへのアプローチ

Approach to cachexia by palliative care team

米田孝一／浅川明弘／乾 明夫

## SUMMARY

緩和ケアは癌患者に寄り添い、疼痛や身体的、心理的、スピリチュアルな問題に対処することにより、患者のQOLを向上させるためのチーム医療である。癌患者では食思不振、摂食量低下、体重減少の頻度は高く、それらの症状が心理・行動やほかの身体症状に対して影響を及ぼす。緩和ケアチームは全人的医療を展開し、一人ひとりの患者のcachexiaを含む諸症状と心理的影響に対応する。

## KEY WORDS

- cachexia
- 緩和ケア
- 輸液
- 経口摂取
- 心理的影響

## I

### はじめに

緩和ケアチームの役目は、患者の気がかりを汲み取り、最善の対応策を提供することである。気がかりというオープンクエスションのなかには、痛み、倦怠感、食欲不振、食事に対する希望、病状や死に対する不安、家族のことや人生について思うことなど、身体的、心理的、スピリチュアルな面も含めた多種多様なものがある。本稿ではcachexiaと緩和ケアについて述べる。

## II

### 緩和ケア

#### 1. 緩和ケアとは

世界保健機関（WHO）による緩和ケアの定義によれば、生命を脅かす疾患に伴う問題に直面している患者と家族に対し、疼痛や身体的、心理的、スピリチュアルな問題を早期から正確に評価し対処

することにより、苦痛の予防と軽減を図り、QOLを向上させるアプローチである。

わが国では2007年に「がん対策基本法」が施行された。この基本理念は、①がんの克服を目指し、総合的な研究を推進して、がんの予防、診断、治療などに係る技術の向上や研究の成果を普及させる、②がん患者がどこに住んでいても、等しく適切ながん医療を受けることができ、③患者の置かれている状況に応じて、本人の意向を十分尊重してがんの治療方法等が選択されるように、がん医療を提供する体制の整備をする、というものである。

このような流れのなかで、「がん対策推進基本計画」が掲げられ、疾患の早期から緩和ケアが提供される体制を作ることが促されている。そして、①がん診療連携拠点病院を中心として緩和ケアチーム、緩和ケア病棟、在宅療養支援診療所等による地域連携の推進、②精神心理的な苦痛に対する心のケア等を含めた全人

的な緩和ケアの提供、③医師を対象とした普及啓発、④より質の高い緩和ケアを実施していくための緩和ケアに関する専門的な知識や技能を有する医師、精神腫瘍医、緩和ケアチームの育成が、取り組むべき施策として掲げられている。

#### 2. 緩和ケアチーム

わが国において、ホスピスや緩和ケア病棟で亡くなる患者は全体の5%に満たず、ほとんどの患者が一般病棟で亡くなっているため、一般病棟で緩和ケアを提供することが求められている。緩和ケアチームの設置はがん診療連携拠点病院の指定要件に盛り込まれており、一般病棟で各科の担当医から依頼を受け、患者の総合的な評価を行い、包括的な支援を行うために多職種で行う。その構成員には、身体症状緩和担当医、精神症状緩和担当医、専従看護師、専任薬剤師、理学療法士、作業療法士、管理栄養士、臨床心理士、ソーシャルワーカー、音楽療法士、宗教家、ボランティアなどがある。緩和ケアチームは、一般病棟で主治医団・担当医からの依頼を受け、多職種によるコンサルテーションを行い、主治医団とともに治療計画を立て、的確な助言を行う。

## III

### 緩和ケアにおけるcachexia

#### 1. Cachexia

Cachexiaは食欲不振や体重減少を主徴とし、体脂肪量とともに骨格筋筋肉量が減少した病態である。癌をはじめ、心不全、慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患、

慢性腎不全、後天性免疫不全症候群などさまざまな疾患で見られる。この病態はQOLや予後を悪化させるため、治療が必要である。Cachexiaの診断、病態、発生メカニズムの詳細は他稿に譲ることにするが<sup>1)</sup>、これまで明確な定義がなされていなかった診断基準が、2007年12月に開かれたthe cachexia consensus conferenceをふまえて、2008年に発表された<sup>2)</sup>。

## 2. 緩和ケアチームとしての関わり

筆者が緩和ケアチームで経験したコンサルテーションには、疼痛、食欲不振、腹部膨満感、嘔気、排便異常、呼吸困難、浮腫、身の置き所のない感じ、家族に対する心配、あとどれくらい生きられるのか、楽に逝かせてほしい、死に対する恐怖、不安、不眠、せん妄などの主訴があった。特に進行癌、終末期癌患者において食欲不振を訴えることは多く、緩和ケアチームが受けるコンサルテーションでもその頻度は高い。そこで、食欲不振→栄養不良→cachexiaの悪化を食い止めるためにも、患者の訴えに耳を傾け、早期の対応が必要である。また、すでにcachexiaの病態となっている場合には、その状態への慎重な対応が求められる。

## IV

### 栄養療法

終末期癌患者を対象とした在宅経静脈栄養に関する研究において<sup>3)-7)</sup>、高カロリー輸液の効果を認めた病態では消化管閉塞を伴っており、高カロリー輸液の効果があるのはそのような場合に限定されることが示唆される。また、輸液療法はcachexiaや生命予後延長の改善には効果がないことを示唆する報告<sup>8)9)</sup>も存在する。

消化管閉塞の患者では終末期まで経口摂取が可能なが場合があり、摂取量が少量であっても経静脈栄養よりも経口による栄養補給が推奨される。そのため緩和ケアにおいては、経口摂取量を改善させるための工夫が重要である<sup>10)</sup>。経口摂取を促すために筆者らは、特殊な酵素で素材を処理して調理された摂取回復支援食(あいと<sup>®</sup>)を用いることがある。嚥まらずに飲み込んでも消化がよく栄養素が吸収されやすいのが特徴であり、さらに料理の見た目は全く普通の料理と一緒であり、視覚的な効果による食欲増加が期待でき食べる喜びも得られるため、患者の満足度は高い。

日本緩和医療学会による『終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン2013年版』<sup>11)</sup>では、「生命予後が1ヵ月程度と考えられる、経口的に水分摂取は可能だが、がん悪液質(cachexia)による食思不振のため栄養摂取が低下している消化管閉塞のない終末期がん患者に対し

て、生命予後の延長を目的とした輸液を行わないこと」を推奨レベル1B(強い推奨、低いエビデンスレベル)としている。したがって、cachexiaは積極的な非経口の栄養療法の適応ではなく、経静脈栄養は補助的手段として用いてできるだけ経口・経腸栄養を行い、消化管通過障害などで経腸栄養を行えない場合には経静脈栄養を選択することが望ましい。

## V

### Cachexiaにおける心理的影響

Cachexiaの病態に伴う心理的影響は、食欲低下、摂食量の減少、体重減少、心理社会的な要因などに関連した否定的な感情と定義されている<sup>12)</sup>。心理社会的な影響には否認、怒り、取り引き、抑うつ、の経験などが含まれ、これらはエリザベス・キューブラー・ロスの「悲哀の5段階」にも重なる。

その心理的影響を減らすには、cachexiaの病態に関連する症状にいか

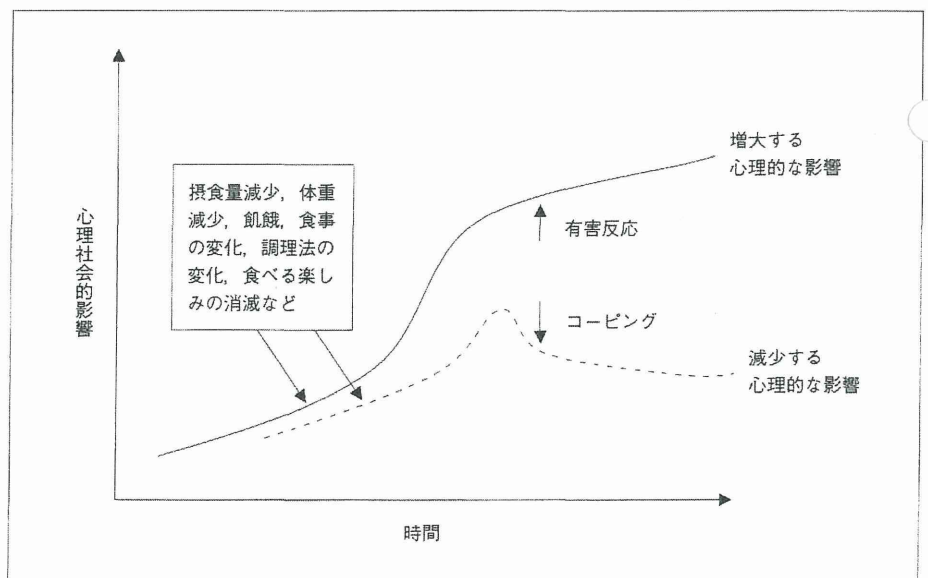


図1. Cachexiaによる心理的影響

(文献12)より改変・引用)

コーピング（対処）するかによる<sup>13)</sup>（図1）<sup>12)</sup>。そのため、緩和ケアでは患者に向き合い、気がかりを傾聴し、それに対応することが重要である。たとえば、摂食行動が阻害されたことによる心理的影響がある場合には、摂食行動を取り戻すケアをすることで心理的な影響を減少させることができる。

心身医学の手法に認知行動療法がある。これは認知や思考の歪みの変容、行動の変容を行うものである。強いストレスを受けたり、うつ状態になっているときには認知に歪みが生じ、抑うつ感や不安感、非適応的な行動が強まり、さらなる認知の歪みが引き起こされるようになる。たとえば、未来に関する否定的な見方、全か無かの思考、破局的な見方、独断的な推論、過度の一般化、べき思考、自己関係づけなどである。そこでまず、患者に自らの認知パターンに注目するように勧め、そのようになった根拠や理由を尋ねたりほかの選択肢を探ったりしながら認知パターンを振り返り、客観的に現実を見つめ直すようにする。同時に、問題に対処する方法を身につけたり、対人関係を改善するコミュニケーション術と身につけたりする目的で、実際に行動を起こして望ましい行動形成をする。

## Ⅶ

### おわりに

「最期のときまで口から食事をしたい」、「管につながたくない」と願う患者もいるため、消化管閉塞がないかぎり輸液をせず経口摂取ができるように工夫をすることの重要性は高い。Cachexiaがもたらす症状を緩和することは、心理的な影響を緩和することにもつながり、逆に心理的な影響を緩和することがcachexiaの症状緩和にもつながる。

緩和ケアチームは最期まで患者の願いを叶える役目を担っている－患者に寄り添いながら。

### REFERENCES

- 1) Inui A : Cancer anorexia-cachexia syndrome : current issues in research and management. CA Cancer J Clin 52 : 72-91, 2002
- 2) Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al : Cachexia : a new definition. Clin Nutr 27 : 793-799, 2008
- 3) August DA, Thorn D, Fisher RL, et al : Home parenteral nutrition for patients with inoperable malignant bowel obstruction. JPEN J Parenter Enteral Nutr 15 : 323-327, 1991
- 4) Mercadante S : Parenteral nutrition at home in advanced cancer patients. J Pain Symptom Manage 10 : 476-480, 1995
- 5) Pasanisi F, Orban A, Scalfi L, et al : Predictors of survival in terminal-cancer patients with irreversible bowel obstruction receiving home parenteral nutrition. Nutrition 17 : 581-584, 2001
- 6) Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, et al : Quality of life and length of survival in

advanced cancer patients on home parenteral nutrition. Clin Nutr 21 : 281-288, 2002

- 7) Duerksen DR, Ting E, Thomson P, et al : Is there a role for TPN in terminally ill patients with bowel obstruction? Nutrition 20 : 760-763, 2004
- 8) Gutman M, Singer P, Gimmon Z : Is there an indication for parenteral nutrition support in the terminally ill cancer patient? Harefuah 147 : 224-228, 2008
- 9) Dev R, Dalal S, Bruera E : Is there a role for parenteral nutrition or hydration at the end of life? Curr Opin Support Palliat Care 6 : 365-370, 2012
- 10) Ripamonti C, Twycross R, Baines M, et al : Working Group of the European Association for Palliative Care : Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. Support Care Cancer 9 : 223-233, 2001
- 11) 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン委員会編 : 終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン2013年版. 東京, 金原出版, 2013
- 12) Hopkinson JB, Fenlon DR, Okamoto I, et al : The deliverability, acceptability, and perceived effect of the Macmillan approach to weight loss and eating difficulties : a phase II, cluster-randomized, exploratory trial of a psychosocial intervention for weight and eating related distress in people with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 40 : 684-695, 2010
- 13) Oberholzer R, Hopkinson JB, Baumann K, et al : Psychological effects of cancer cachexia : a systematic literature search and qualitative analysis. J Pain Symptom Manage 46 : 77-95, 2013

よねだ・こういち

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・行動医学講座心身内科学分野特任講師

あさかわ・あきひろ

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・行動医学講座心身内科学分野准教授

いぬい・あきお

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・行動医学講座心身内科学分野教授



# Similar changes of hypothalamic feeding-regulating peptides mRNAs and plasma leptin levels in PTHrP-, LIF-secreting tumors-induced cachectic rats and adjuvant arthritic rats

Hitoshi Suzuki<sup>1,2</sup>, Hirofumi Hashimoto<sup>1</sup>, Makoto Kawasaki<sup>1,2</sup>, Miho Watanabe<sup>3</sup>, Hiroki Otsubo<sup>1</sup>, Toru Ishikura<sup>1,2</sup>, Hiroaki Fujihara<sup>1</sup>, Hideo Ohnishi<sup>2</sup>, Etsuro Onuma<sup>3</sup>, Hisafumi Yamada-Okabe<sup>3</sup>, Yoh Takuwa<sup>4</sup>, Etsuro Ogata<sup>5</sup>, Toshitaka Nakamura<sup>2</sup> and Yoichi Ueta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Physiology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

<sup>2</sup> Department of Orthopaedics, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

<sup>3</sup> Kamakura Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Kanagawa, Japan

<sup>4</sup> Department of Physiology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan

<sup>5</sup> Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) is a causative factor of humoral hypercalcemia in malignancy. However, it is difficult to explain the mechanism of anorexia/cachexia with PTHrP secretion in detail. Previously, we demonstrated that the expressions of orexigenic peptides increased and anorexigenic peptides decreased under cachectic conditions in rats carrying tumors secreting PTHrP. In this study, we investigated whether such changes in the expression of hypothalamic feeding-regulating peptides can be solely attributed to PTHrP or are a general response under cachectic conditions. Cachectic syndromes were induced in rats by: (i) inoculation of human lung cancer LC-6 cells that secreted PTHrP, (ii) inoculation of human melanoma SEKI cells that secrete not PTHrP but LIF1, (iii) injection of heat-killed *Mycobacterium* leading to arthritis (AA) and (iv) oral administration of a high dose of  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  that resulted in hypercalcemia. The LC-6-bearing rats and AA rats were treated with or without anti-PTHrP antibody and indomethacin, respectively, and the expression of the hypothalamic feeding-regulating peptide mRNAs were examined by *in situ* hybridization histochemistry. The orexigenic peptide mRNAs, such as neuropeptide Y and agouti-related protein, were significantly increased, and that of anorexigenic peptide mRNAs, such as proopiomelanocortin, cocaine- and amphetamine-regulated transcript and corticotropin-releasing hormone were significantly decreased when they developed cachectic syndromes and AA. A high dose of  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  caused hypercalcemia and body weight loss but did not affect the expression of hypothalamic feeding-regulating peptide mRNAs. The expressions of the hypothalamic feeding-regulating peptides change commonly in different chronic cachectic models without relating to serum calcium levels.

Cachexia is characterized by weight loss involving massive depletion of adipose tissue and lean body mass. Nutritional supplementation cannot replenish the loss of lean body mass.<sup>1,2</sup> The severity of cachexia in disease states such as cancer, end-stage renal disease, rheumatoid arthritis (RA) and acquired immunodeficiency syndrome may be the primary determining fac-

tor in both the quality of life and eventual mortality.<sup>3,4</sup> Hypercalcemia is also a frequent paraneoplastic syndrome and represents an important factor affecting the morbidity and mortality of cancer patients.<sup>5</sup> The main cause of humoral hypercalcemia in malignancy (HHM) is the tumor production of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) that stimulates osteoclastic resorption and renal reabsorption of calcium.<sup>6</sup>

The homeostasis of food intake and body weight is controlled by complex mechanisms. The hypothalamus receives and integrates the neural and humoral signals that inform energy status from peripheral tissues.<sup>7</sup> Appetite and feeding behaviors are primarily controlled by feeding centers in the lateral hypothalamic area (LHA), the satiety center in the ventromedial hypothalamic nucleus, the arcuate nucleus (Arc) and the paraventricular nucleus (PVN) in the hypothalamus.<sup>8,9</sup> Among the hypothalamic feeding-regulating peptides, neuropeptide Y (NPY) and agouti-related protein (AgRP) in the Arc are potent orexigenic neuropeptides. Under physiological conditions, the orexigenic hormone ghrelin increases energy intake by increasing NPY and AgRP neurons.<sup>10</sup> Plasma ghrelin levels in anorexia nervosa patients

**Key words:** cachexia, PTHrP, calcium, feeding-regulating peptides, hypothalamus

**Grant sponsor:** The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan; **Grant numbers:** 19591771, 18077006; **Grant sponsors:** The Naito Foundation, Yamaguchi Endocrine Research Foundation

**DOI:** 10.1002/ijc.25535

**History:** Received 14 Jan 2010; Revised 8 Jun 2010; Accepted 10 Jun 2010; Online 10 Jun 2010

**Correspondence to:** Yoichi Ueta, Department of Physiology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku Kitakyushu 807-8555, Japan,

Tel.: +81-93-691-7420, Fax: +81-93-692-1711,

E-mail: yoichi@med.uoeh-u.ac.jp

are high and return to control levels after weight gain by renutrition.<sup>11</sup> On the other hand, anorexigenic hormone leptin, which derives mainly from fat tissue, decreases the activity of NPY and AgRP neurons and suppresses energy intake.<sup>12</sup> AgRP is an endogenous antagonist of the anorexigenic neuropeptide  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ MSH), which is derived from the proopiomelanocortin (POMC). AgRP promotes food intake *via* the inhibition of  $\alpha$ MSH-stimulated signaling and antagonist of Type 4 central melanocortin receptors (MC4R).<sup>13</sup> Early studies in obese humans showed that leptin mRNA concentrations in adipose tissue and serum leptin concentrations correlated positively and closely with fat mass.<sup>14</sup> The leptin receptor is located in the hypothalamus as well as in some peripheral tissues. Injury to the hypothalamus can cause obesity, partly by destroying neurons that express the leptin receptor. In addition to NPY and AgRP, orexins in the LHA are also thought to participate in feeding regulation. Bolus injection of orexins to the rat lateral ventricle stimulated the food intake dose dependently, and orexin mRNA levels were upregulated on fasting.<sup>15</sup> Besides POMC, which blocks the autonomic, satiety and metabolic effects of leptin *via* the antagonism of MCRs,<sup>16</sup> cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) in the Arc, which is also regulated by leptin, and corticotropin-releasing hormone (CRH) in the PVN function as anorexigenic neuropeptides.<sup>8,17,18</sup>

Previously, we showed that in animals carrying tumors secreting PTHrP, the levels of mRNA for orexigenic peptides were increased, whereas the levels of mRNA for anorexigenic peptides were decreased,<sup>19–21</sup> under cachectic conditions including HHM, reduced food intake and body weight loss. The administration of a humanized anti-PTHrP antibody raised against the NH<sub>2</sub>-terminal 34 amino acids of the human PTHrP (PTHrP<sub>1–34</sub>) rapidly improved the cachectic symptoms and also normalized the expression of NPY, AgRP, POMC,  $\alpha$ MSH, CART and CRH mRNAs.<sup>19–21</sup> Although previous results suggested that HHM rats at least perceived starvation at the hypothalamus, there was no examination that those changes were observed especially in HHM rats secreting PTHrP or in other cachectic rats with or without tumors. There was also no examination of whether rats with hypercalcemia derive those changes.

In this study, we examined whether the increased mRNA expression of the hypothalamic orexigenic peptides and the decreased mRNA expression of the anorexigenic peptides in rats with cachexia are PTHrP-induced or rather general physiological responses under cachectic conditions. We also asked whether such expression of the hypothalamic feeding-regulating-peptides is related to hypercalcemia.

## Material and Methods

### Drugs

The humanized anti-PTHrP antibody raised against the NH<sub>2</sub>-terminal 34 amino acids of the human PTHrP

(PTHrP<sub>1–34</sub>; Ref. 12) was dissolved in saline. Indomethacin and  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) and Calbiochem (San Diego, CA), respectively.

### Cells and animal experiments

**Group 1.** PTHrP-secreting human lung cancer cell line LC-6-JCK originating from human large cell lung cancer was purchased from the Central Institute for Experimental Animals (Kawasaki, Japan). The cells were maintained *in vivo* in nude mice (BALB/cAnN Crj-nu/nu). Small pieces of tumor tissues (~10 mm<sup>3</sup>) were subcutaneously (s.c.) implanted into 5-week-old male F344/N Jcl-rnu nude rats. Rats that displayed blood ionized calcium (iCa) levels higher than 1.8 mmol/L and at least 0.5 mmol/L higher than normal (control) rats were used as the HHM rats.<sup>20–23</sup> Nude mice and nude rats were purchased from Charles River Japan (Yokohama, Japan) and Clea Japan (Tokyo, Japan), respectively, and kept in sterilized cages. For treatment with an anti-PTHrP mAb, the rats were given 3 mg/kg of anti-PTHrP antibody intravenously (i.v.) on days 42 and 49 (HHM + vehicle: *n* = 6, HHM + antibody: *n* = 6, and normal: *n* = 6). The body weight of the normal and HHM rats was measured once a week, and iCa was determined on day 51 after implantation of the tumor. Blood was collected from the tail vein, and the concentration of iCa was measured using a Ca<sup>2+</sup>/pH electrolyte analyzer (Bayer 634, Bayer Diagnostics, Sunbury, UK).

**Group 2.** A SEKI melanoma cell line which does not express PTHrP was established at the National Cancer Center, Tokyo, Japan.<sup>24</sup> Five-week-old male F344/N Jcl-rnu nude rats were s.c. implanted in the right flank with  $1 \times 10^7$  of SEKI cells; the rats displayed weight loss without PTHrP secretion or hypercalcemia after implantation of the cells.<sup>25</sup> Body weights (SEKI: *n* = 6, and nontumor-bearing rats: *n* = 6) were measured once a week, and iCa was measured on day 59.

**Group 3.** Adjuvant-induced arthritic rat (AA) were also used as a cachectic model.<sup>26–29</sup> To induce AA, 8-week-old male Wistar rats (Kyudo Co., Saga, Japan) were intracutaneously (i.c.) injected with 1 mg of heat-killed *Mycobacterium butyricum* (Difco Laboratories, Detroit, MI) in paraffin liquid at the base of the tail. The AA rats were divided into 2 groups: one was orally administered 1 mg/kg of indomethacin in a 0.5 mL suspension of 0.5% methylcellulose daily from day 15 to day 21, and the others was not treated (AA: *n* = 6, AA + indomethacin: *n* = 6, and control: *n* = 6). Body weight and arthritis index were measured every day. The arthritis index was scored by grading each paw from 0 to 4, based on erythema, swelling and deformity of the joints.<sup>28,30</sup>

**Group 4.** To create nontumor-bearing hypercalcemic rats, 13-week-old male F344/N Jcl-rnu nude rats were orally administered 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (active vitamin D<sub>3</sub>) for three consecutive days.

The animals used for *in situ* hybridization histochemistry were decapitated on day 51 (Group 1), day 59 (Group 2),