

栄養不良の状態を形成している^{7,22)}。悪液質の発症機序は次第に解明されつつあるが、いまだ不明な点も多い。炎症性サイトカインの活性化は、さまざまな代謝異常や食思不振に深く関与し、悪液質のメカニズムの中心的な役割を果たしていることが明らかとなり、近年、悪液質は種々のサイトカインを介する全身の炎症状態として捉えられるようになってきている³⁾。

表 慢性消耗性疾患における悪液質の頻度

疾患	頻度 (%)
がん	28 ~ 57
慢性心不全	16 ~ 42
慢性腎不全	30 ~ 60
慢性閉塞性肺疾患	27 ~ 35
慢性関節リウマチ	18 ~ 67
HIV/AIDS	10 ~ 35

(Farkas et al 2013)²¹⁾

悪液質を呈する慢性消耗性疾患では、持続的、慢性的な高サイトカイン血症が、食思不振や慢性炎症、蛋白分解亢進などをもたらし、これに加齢や治療などの要因が加わることで、病態を複雑にしている^{15,16,22)}。また、がんでは腫瘍における独自の代謝反応、腫瘍から放出される proteolysis-inducing factor (PIF)、lipid mobilizing factor (LMF) などの関与があり²²⁾、腫瘍の進展速度や生物学的態度、抗がん治療による副作用などの要因に重症度が大きく影響される¹⁶⁾。

2. 体重減少

意図しない体重減少は、多くのがん患者が経験する臨床症状の一つ²³⁾で、さまざまな割合の筋肉量や脂肪量の減少と、機能障害に直結する要因である¹⁰⁾。体重減少は、食思不振、嚥下障害、通過障害などによる直接的、および疼痛や倦怠感のような間接的な経口摂取量の低下がベースとなり、これに種々の代謝異常、異化亢進が加わり顕著となる¹⁰⁾。体重減少は、悪液質の定義や診断基準として、早くから用いられており、健康時の10%を超える体重減少がある場合⁹⁾を体重減少ととらえる考え方が多く、その他、さまざまな程度や減少のスピードに基づく基準が提唱されている。近年、体重減少より、より悪液質のアウトカムを反映する筋肉量の減少、体組成変化の評価が重視されるようになりつつあるが、ワシントン定義、EPCRCの定義ともに、体重減少を診断基準の一つとしている。

3. 食思不振、早期満腹感、経口摂取量の低下

悪液質の代表的な症状である食思不振は、消化管の機能不全がもたらす早期満腹感とともに経口摂取量の低下を招き、栄養不良の進行、予後に大きく影響する¹⁾。食思不振には、炎症性サイトカインや視床下部・神経内分泌系の異常が明らかとなり、次第にそのメカニズムも解明されつつある²⁴⁾。また、がん悪液質患者の経口摂取量の低下は、消化管の通過障害や種々の抗がん治療の影響が少なくないが、これらの事象もまた、悪液質における経口摂取量の低下として扱うようになってきている。ワシントン定義、EPCRCの定義ともに、食思不振あるいは経口摂取量の低下を定義に掲げている。

4. 筋肉量の減少、体組成変化、筋力変化

筋肉量の減少は生活の質（以下、QOL）を悪化させ、倦怠感を生ずる誘因となるが、がん患者においては抗がん剤の反応性を低下させるなど、予後にも影響を与える²⁵⁾。悪液質では、飢餓とは異なり栄養不良の早い段階から筋肉量の減少がみられ、筋肉量の減少は悪液質の主徴で、不可欠な徴候であるが、簡単に評価を行う指標がないため、定義や診断基準で扱われてこなかった。近年、客観性が高く、比較的簡単に筋肉量を

評価する方法（CTなどの断層画像，二重エネルギーX線吸収測定法，生体インピーダンス法など）が利用できるようになり，代謝異常とエネルギー摂取の不足がもたらすアウトカムとして，悪液質を反映する筋肉量，筋力の評価が重要視されるようになった。また，筋肉量が著明に減少するものの脂肪組織量はあまり変化しない悪液質患者の存在が知られるようになり，ワシントン定義，EPCRCの定義ともに，脂肪組織の減少は必須ではなく，筋肉量の減少を不可欠なものとしており，診断基準において，筋力あるいは筋肉量の減少を評価項目としている。

分類

1. 悪液質のステージ分類

悪液質でみられる高度の体重減少，食思不振，早期満腹感，貧血，浮腫などの症状は，進行した悪液質で顕著となるが，早い段階では明確でなく，症状の発現に要する時間も原疾患の進行速度や種々の要因によって大きく左右される¹²⁾。近年，悪液質のステージ分類が求められるようになったが，その理由として，(a) 進行した悪液質は現在の栄養療法で改善は実質上困難である，(b) 悪液質に進行する潜在的な段階（pre cachexia）を注意喚起することが必要，(c) ステージ分類によって早期の悪液質（pre cachexia）の生物学的指標を確立できる可能性がある，(d) 悪液質の治療より，予防がより重要というコンセンサスができつつある，(e) 早期の悪液質から進行した悪液質への移行は一直線ではない，(f) ステージ分類は，治療の適切なタイミングや方法の究明に役立つ可能性が高い，という点を Muscaritoli らは挙げている³⁾。悪液質の前段階として，pre cachexia が提唱されるようになり^{1,15)}，2010年に European Society for Clinical Nutrition and Metabolism（ESPEN）の2つの Special Interest Group（SIG）である cachexia-anorexia in chronic wasting diseases と nutrition in geriatrics からコンセンサスペーパーが発表され³⁾，前述のステージ分類が必要な理由が述べられている。ここでは，“pre cachexia”と“cachexia”の二段階としたことについて，悪液質の多くの段階へのステージ分類は，医療従事者や介護者に混乱や，診断の遅れを招く恐れがあり，2つのグレードに分けたとしている。

その後，がん患者において，“severe cachexia”¹⁵⁾あるいは“late cachexia”¹⁰⁾などとよばれていた高度に悪液質が進んだ段階が，ESPENやEPCRCなどから“refractory cachexia”とよばれるようになり^{10,16,17)}，“pre cachexia”，“cachexia”，“refractory cachexia”と3段階のステージ分類（図2）¹⁶⁾が提唱されるに至った。

2. 前悪液質

前悪液質（pre cachexia）は悪液質（cachexia）に至る前段階で，慢性疾患を背景に，軽度の体重減少，慢性の炎症反応と食思不振のある状態とされている³⁾。ESPENのSIG on cachexia-anorexia in chronic wasting diseasesの定義では，a. 慢性疾患がある，b. 過去6カ月間に5%以下の意図しない体重減少，c. 慢性的あるいは繰り返す全身の炎症反応，d. 食思不振やそれに関連する症状があることとしている³⁾。また，がんを対象としたEPCRCのガイドラインではほぼ同様に，(a) 6カ月以内に5%以下の体重減少，(b) 食思不振，(c) 耐糖能異常などの代謝異常の発生を診断基準にあげている^{16,17)}。

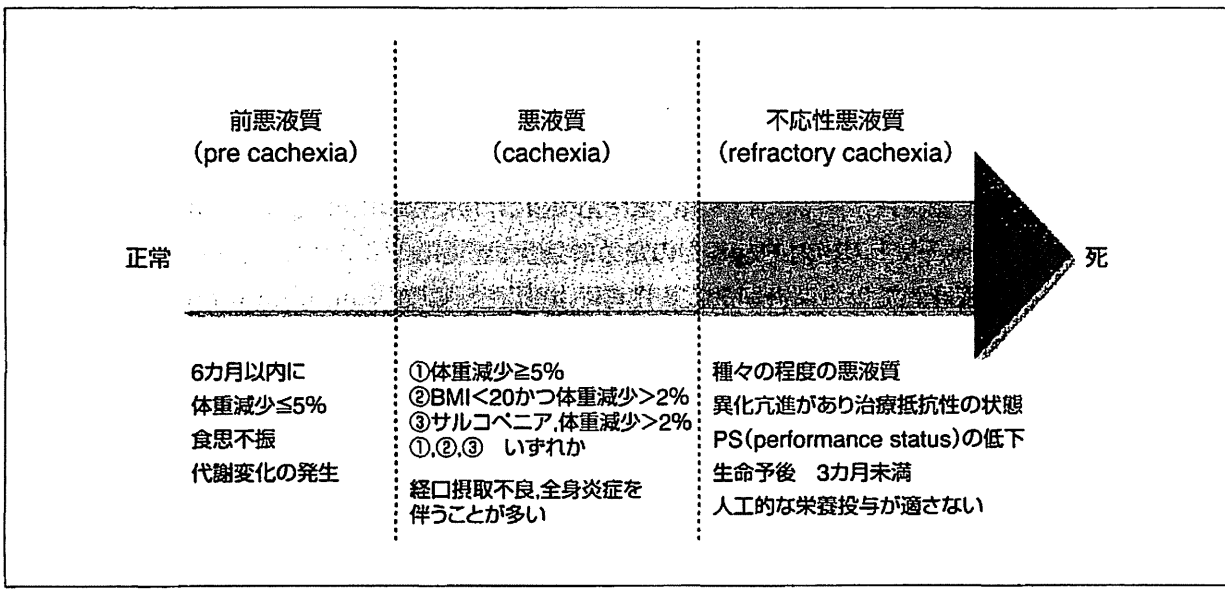


図2 悪液質のステージ (Fearon et al 2011)¹⁶⁾

前悪液質の定義の明確化により、多施設にわたる大規模疫学研究や、悪液質の進行や筋肉量の減少を遅らせる介入研究などが行われることが期待され³⁾、その後、関節リウマチ²⁶⁾やがん症例²⁷⁾における前悪液質の検証が報告されている。

進行した悪液質に対する有効な治療法が困難な現在、前悪液質の段階での栄養サポートを始め、回避可能な要因による栄養不足を最小限とし、栄養状態の悪化を可及的に遅らせることが重要と考えられているが、現時点で前悪液質の状態を同定する生物学的指標はない¹⁷⁾。

3. 不応性悪液質

不応性悪液質 (refractory cachexia) は、高度に進行した、あるいは抗がん治療に抵抗性で、急速に進展するがんのため、もはや体重減少を回復させることが困難な段階を表すとしている^{16,17)}。診断基準として (a) 悪液質の定義を満たす、(b) 予後が3カ月未満、(c) PSの低いこと (WHOのPerformance Statusで3か4)、(d) 抗がん治療に不応、(e) 次第に加速する進行性の異化亢進、(f) 人工的な栄養投与が適さない、の6項目が記載されている^{16,17)}が、この基準に関しては、十分な検証が行われていない。このステージでは、人工的な栄養投与の負荷やリスクは、栄養投与によるメリットを上回ると考えられ、栄養サポートは食欲の刺激や、嘔気あるいは食事に関する種々の障害への対応が中心となっている。一方、これまで述べてきた悪液質のステージではその病態の主たる原因は、炎症性サイトカインとそれに関連する代謝学的ネットワークによる反応として説明されてきたが、本来ならばサイトカインの上昇とともにエネルギー消費量の増大されるはずである。しかし、実際には死に至る最終段階ともいえる状況でエネルギー消費量および細胞内ATP産生量が増加するとは考えられにくい。最近の間接熱量計を用いた研究では、死に至る2~3週間前にはエネルギー消費量が有意に低下することが報告されている²⁸⁾。したがって、この時期における一般的なエネルギー投与はかえって患者の代謝動態に負荷をきたすこと

になり、症状の増悪につながるため、投与量を減ずる必要性が示唆される。

不応性悪液質は、現在、がん悪液質に対する定義、診断基準が提唱され、他の慢性消耗性疾患を想定した定義や検証は行われておらず、今後の課題となっている。

4. がん悪液質ステージ分類の意義

がん患者は、腫瘍による消化管閉塞や抗がん治療による経口摂取の減少など、エネルギー摂取量の絶対的な不足のため栄養状態が悪化するが、通常、この栄養不良は、代謝障害がなければ適切な栄養投与により回復可能である。一方、がんの進行とともに栄養状態は悪化し、十分な栄養投与を行っても、異化亢進、代謝障害のため低栄養の改善は困難となる。がん患者の悪液質の進展においても、炎症性サイトカインの活性化は、種々の代謝異常や食思不振に深く関与している¹⁶⁾が、がん独自のものとして腫瘍から放出されるPIF, LMFの関与、腫瘍組織内における代謝の影響などがあり、抗がん治療の応答性や腫瘍個々の性質が、悪液質の進展に大きく影響する^{16,22)}。がんは他の慢性消耗性疾患より急速な経過をとることが多く、抗がん治療の成否、応答性自体にもまた、栄養状態が大きく影響するため、より迅速な悪液質のステージ診断が求められる。早期の栄養サポートにより栄養不良の進展を遅延させ、抗がん治療への耐用性を向上できると考えられるようになり、前悪液質の概念が重要視されつつある^{1,15)}。一方、不応性悪液質は栄養状態の回復が不可能な段階であり、栄養サポートの目的は、栄養状態の改善よりもむしろ症状の制御やQOLの維持・向上を重視したものとなる。不適切なエネルギーや輸液の投与によりQOLを悪化させることがないよう慎重な栄養サポートが求められる(がん悪液質のマネジメント・アルゴリズムについては、第1章4⑥心理療法, p67, 図2を参照)。各ステージの診断基準に関してははまだ議論が多く、検討の余地があるが、“悪液質”の前後にある“前悪液質”と“不応性悪液質”の概念を理解することは、“悪液質”を念頭に置いた栄養管理を行ううえで不可欠となっている。

5. Phenotype (表現型) と genotype (遺伝子型)

悪液質の症候の多様性は、悪液質の進行という時間軸によるステージの概念とともに、phenotype (表現型) の多様性として捉えられるようになってきている¹⁶⁾。食思不振、経口摂取低下、炎症反応、筋肉量減少の程度、肥満の有無やがんの活動性などのphenotypeの違いによって、悪液質の重症度は左右される。Phenotypeを形成する要因の解析は、悪液質の成因や治療、生物学的指標の同定に結びつくと考えられ、症候や炎症反応などについて報告されている²⁹⁻³¹⁾。Phenotypeは、genotype (遺伝子型) および、抗がん治療をはじめとする種々の環境要因によって影響を受け、悪液質の進展には、炎症を惹起する特定のサイトカインや接着分子の発現に関わる遺伝子をはじめ、いくつもの遺伝子の関与が想定されている^{32, 33)}。

今後の課題

慢性消耗性疾患における悪液質そして、がん悪液質の定義が提唱され、いくつかの異論があるものの、世界中で概ね支持を集めつつあり、悪液質は現在、次のコンセンサスがほぼできている^{34,35)}。

- ①進行性の筋肉量（多くの場合、体重、脂肪も）の減少が特徴。
- ②経口摂取量の低下と種々の代謝変化がみられる。
- ③経口摂取量の低下は食思不振と、経口摂取に影響を与える原疾患、または治療による有害事象によってもたらされる。
- ④代謝の変化は悪液質の絶対的な特徴の一つで、炎症反応、蛋白・脂肪分解の増加などが複合的に影響する。
- ⑤がん悪液質はがんの経過の早期から始まり、潜在性に進行し、次第に明らかな症状を呈する段階へ進展する。
- ⑥悪液質のもたらす重要な有害事象として、身体機能の低下、QOLの悪化、治療毒性の増強、予後の悪化がある。

一方、悪液質の診断基準は、ステージ分類の診断基準を含め、いまだ多くの議論があり、合意が得られたとはいいがたい³⁴⁾。なかでも悪液質の診断、進展の生物学的指標は、身体所見や血液生化学検査値、画像所見などから種々の評価法が報告されている³⁶⁾が、コストや手間、侵襲性の問題があり、いまだ決定的なものはなく³⁴⁾、悪液質の早期診断や、進行度評価の障害になっている。この10年間に悪液質をめぐる状況は、新たな段階へステップアップし、そのメカニズムや治療法などの解明に貢献すると予想されるが、さらに世界規模で、十分なコンセンサスが得られる確固たる診断基準や診断指標が確立されることが期待されている^{34,35)}。（森 直治，東口高志）

文献

- 1) Bozzetti F, Mariani L: Defining and Classifying Cancer Cachexia: A Proposal by the SCRINIO Working Group. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **33**:361-367, 2009.
- 2) Bennani-Baiti N, Walsh D: What is cancer anorexia-cachexia syndrome? A historical perspective. *J R Coll Physicians Edinb* **39**:257-262, 2009.
- 3) Muscaritoli M et al: Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* **29**:154-159, 2010.
- 4) Nixon DW et al: Hyperalimentation of the cancer patient with protein-calorie undernutrition. *Cancer Res* **41**:2038-2045, 1981.
- 5) Cohn SH et al: Changes in body composition of cancer patients following combined nutritional support. *Nutr Cancer* **4**:107-119, 1982.
- 6) Shaw JH: Influence of stress, depletion, and/or malignant disease on the responsiveness of surgical patients to total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* **48**:144-147, 1988.
- 7) Evans WJ et al: Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* **27**:793-799, 2008.
- 8) De Wys W: Working conference on anorexia and cachexia of neoplastic disease. *Cancer Res* **30**:2816-2818, 1970.
- 9) Loprinzi CL: Management of cancer anorexia/cachexia. *Support Care Cancer* **3**:120-122, 1995.
- 10) Blum D et al; European Palliative Care Research Collaborative: Evolving classification systems for cancer cachexia: ready for clinical practice? *Support Care Cancer* **18**:273-279, 2010.
- 11) MacDonald N et al: Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg* **197**:143-161, 2003.

- 12) Fearon KC et al: Cancer Cachexia Study Group: Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* **83**:1345-1350, 2006.
- 13) Ohnuma T: Complications of cancer and its treatment. In: Holland-Frei Cancer medicine, 6th ed Kufe DW et al (eds). Hamilton, (ON) BC Becker, 2003.
- 14) Dahele M, Fearon KC: Research methodology: cancer cachexia syndrome. *Palliat Med* **18**:409-417, 2004.
- 15) Fearon KCH: Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* **44**:1124-1132, 2008.
- 16) Fearon K et al: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* **12**:489-495, 2011.
- 17) Radbruch L et al: Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia. European Palliative Care Research Collaborative: www.epcrc.org
- 18) 日本緩和医療学会：終末期癌患者に対する輸液治療のガイドライン（2013年版）。2013.
- 19) 東口高志・他：末期癌患者の輸液療法. 日医師会誌 **132**:61-64, 2004.
- 20) 日本緩和医療学会：厚生労働科学研究「第3次癌総合戦略研究事業 QOL 向上のための各種患者支援プログラムの開発研究」班：終末期癌患者に対する輸液治療のガイドライン（第1版）。2007.
- 21) Farkas J et al: Cachexia as a major public health problem: frequent, costly, and deadly. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2013. [Epub ahead of print]
- 22) Tisdale MJ: Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiol Rev* **89**:381-410, 2009.
- 23) Blum D et al; Collaborative EPCR: Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* **80**:114-144, 2011.
- 24) Laviano A et al: Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* **4**:686-694, 2003.
- 25) Fearon K et al: Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* **10**:90-99, 2013.
- 26) van Bokhorst-de van der Schueren MA et al: Relevance of the new pre-cachexia and cachexia definitions for patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nutr* **31**:1008-1011, 2012.
- 27) van der Meij BS et al: Pre-cachexia and cachexia at diagnosis of stage III non-small-cell lung carcinoma: an exploratory study comparing two consensus-based frameworks. *Br J Nutr* **109**:2231-2239, 2012.
- 28) 東口高志・他：知っておきたい癌緩和ケアの進歩 全身症状に対する緩和ケア. 外科治療 **96**: 934-941, 2007.
- 29) Del Fabbro E et al: Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med* **14**:1004-1008, 2011.
- 30) Laird BJA et al: Pain, depression, and fatigue as a symptom cluster in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* **42**:1-11, 2011.
- 31) Scheede-Bergdahl C et al: Is IL-6 the best pro-inflammatory biomarker of clinical outcomes of cancer cachexia? *Clin Nutr* **31**:85-88, 2012.
- 32) Tan BHL; European Palliative Care Research Collaborative: Identification of possible genetic polymorphisms involved in cancer cachexia: a systematic review. *J Genet* **90**:165-177, 2011.
- 33) Solheim TS et al: Is there a genetic cause for cancer cachexia? - a clinical validation study in 1797 patients. *Br J Cancer* **105**:1244-1251, 2011.
- 34) Baracos VE: Pitfalls in defining and quantifying cachexia. *J Cachex Sarcopenia Muscle* **2**:71-73, 2011.
- 35) Macdonald N: Terminology in cancer cachexia: importance and status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **15**:220-225, 2012.
- 36) Blum D, Strasser F: Cachexia assessment tools. *Curr Opin Support Palliat Care* **5**:350-355, 2011.

