

臨床トピックス

悪液質(カヘキシア) ー炎症を伴う疾患関連性低栄養ー

森 直 治*

内 容 紹 介

悪液質は炎症を伴う疾患関連性の低栄養で、骨格筋量の低下をもたらす代表的な病態である。慢性消耗性疾患患者の日常臨床において悪液質の頻度は高いが、医療者の認識は低く、悪液質の診断が成されないまま栄養状態が悪化し、骨格筋量や身体機能の低下をきたしている症例が少なくない。今世紀に入り、コンセンサスの得られた悪液質の定義が提唱され、この領域の研究報告数は大きく増加した。悪液質が医療のアウトカムや生活の質に悪影響を与えることが知られるようになったが、悪化した栄養状態、骨格筋量の低下を根本的に改善する薬剤や対策は未だない。早期栄養介入、多方面からの集学的ケアが悪液質に対する基本戦略であり、必要栄養量の充足と、アナボリックレジスタンスの要因を最小限にすることにより、栄養状態の悪化、骨格筋量の低下を最小限に抑える予防的ケアが求められる。

は じ め に

悪液質(カヘキシア)は、がんや慢性心不全、慢性腎不全、自己免疫疾患などの慢性疾患を背景とした低栄養

で、骨格筋量の低下を特徴とする。骨格筋量の減少や衰えは、生活の質(QOL)や生命予後に悪影響を与えることが報告され、近年、サルコペニアとして広く知られるようになった^{1,2)}。先進諸国で高齢化が進む中、加齢に伴うサルコペニア対策が注目を集めている³⁾。一方、慢性疾患によって続発性にサルコペニアを生ずる悪液質は²⁾、日常診療において接する機会は多いものの、医療者の中での認識は低いままである^{4,5)}。

本稿では、近年、メカニズムや対策が少しずつ解明されている悪液質の現状と課題について概説する。

I. 悪液質とは

悪液質は、栄養状態が悪化し、衰弱した状態を指す言葉として古くから用いられてきた^{6,7)}。悪液質を意味する英語“cachexia”は、ギリシャ語の kakos (bad) と hexis (habit) に由来し²⁾、紀元前1世紀のローマの医師の記述に登場している。しかし、最近まで悪液質には明確な定義がなく、臨床現場や研究面において混乱があった。2006年末に米国ワシントンで行われた、Evansら欧米のエキスパートによるコンセンサス会議で、「悪液質は基礎疾患によって引き起こされ、脂肪量の減少の有無にかかわらず、骨格筋量の減少を特徴とする複合的代謝異常の症候群である。臨床症状として、成人では体重減少、小児では成長障害がみられる。食欲不振、炎症、インスリン抵抗性、筋蛋白分解を高頻度に認める。悪液質は、飢餓、加齢による筋肉量の減少、うつ病、吸収障害や甲状腺機能亢進とは異なる病態で、疾患罹患率を増加させる」と定義づけられた(図1)⁴⁾。

— Key words —

悪液質、カヘキシア、前悪液質、慢性炎症、アナボリックレジスタンス

* Naoharu Mori: 愛知医科大学医学部大学院医学研究科緩和・支持医療学; 愛知医科大学病院緩和ケアセンター/ 栄養治療支援センター

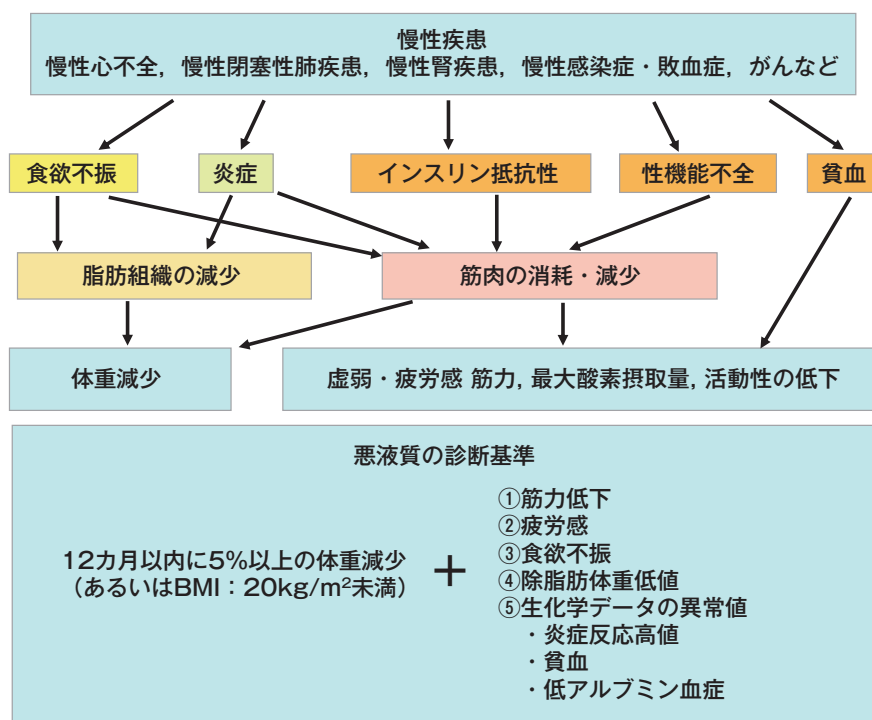


図1 悪液質の病態と診断基準

(文献4より引用)

その後、2011年にFearonらによって、がんに特化した悪液質の定義が提唱され⁸⁾、これらの定義が過去約10年における悪液質研究の基礎となり、この間に発表された研究報告数は大きく増加した(図2)。

また2017年に、欧州臨床栄養代謝学会(ESPEN)から出された栄養不良の分類では、悪液質は“炎症を伴う慢性疾患関連性の栄養不良”と同義であると位置づけられた(図3)⁹⁾。疾患に起因しない栄養不良である飢餓や、疾患がもたらすものの炎症を伴わない吸収障害などとは異なる病態であることが示されている。

1. 悪液質の診断基準

悪液質の診断基準は、前述のEvansらの定義の際に提唱された基準(図1)など、いくつかのものが発表されているが、日常診療において広く活用されているものは未だない。悪液質の診断基準を作成することが困難な理由として、①悪液質の本態である骨格筋量の減少を正確に評価することが容易でない、②古典的に悪液質診断に用いられてきた体重やbody mass index(BMI)は、近年増えているサルコペニア肥満患者(BMI値が高いサルコペニア患者)や浮腫患者では骨格筋量と解離するため、悪液質の状態が反映されない、③骨格筋量やBMIは、欧米とアジアでは分布や標準値が異なり、人種に応じた基準が必要、④悪液質の成因は

複雑で、背景となる疾患によって表現型、進展の速度などが異なるといったようなものがある⁴⁾。近年、がんやリウマチといった基礎疾患ごとに、いくつかの診断基準が提唱されている^{10,11)}。

2. 前悪液質

明らかな低栄養状態である悪液質に陥る前の段階として、前悪液質(precachexia)という概念が提唱されている^{2,8)}。前悪液質は軽度の体重減少、炎症反応と食欲不振のある状態とされ、①5%以下の体重減少、②食欲不振、③代謝異常が診断基準として提案されているが、十分なコンセンサスは得られていない。悪液質のリスクの高い患者に対して、早期からの栄養ケアにより栄養不良の進展を予防することを目的に提唱された重要なコンセプトである。しかし、低栄養の所見や徴候が顕著ではないこの段階を捉えることは難しいため、生物学的指標の探究が続いている。

II. 悪液質の頻度と認知度

悪液質の頻度は、各疾患の重症度などの要因によりばらつきがみられる¹²⁾。Farkasらは、がんで28～57%、慢性心不全で16～42%、慢性腎不全で30～60%の頻度と報告している(表1)¹³⁾。悪液質は臨床現場で遭遇する頻度が高いにもかかわらず、あまり

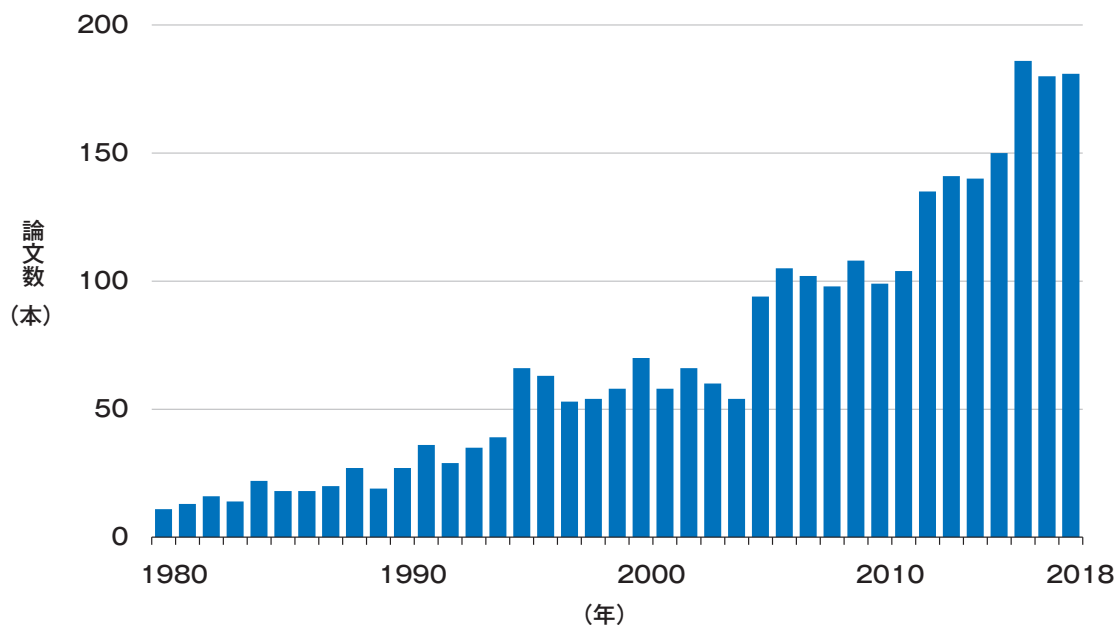


図2 Medline における年別の悪液質の発行論文数

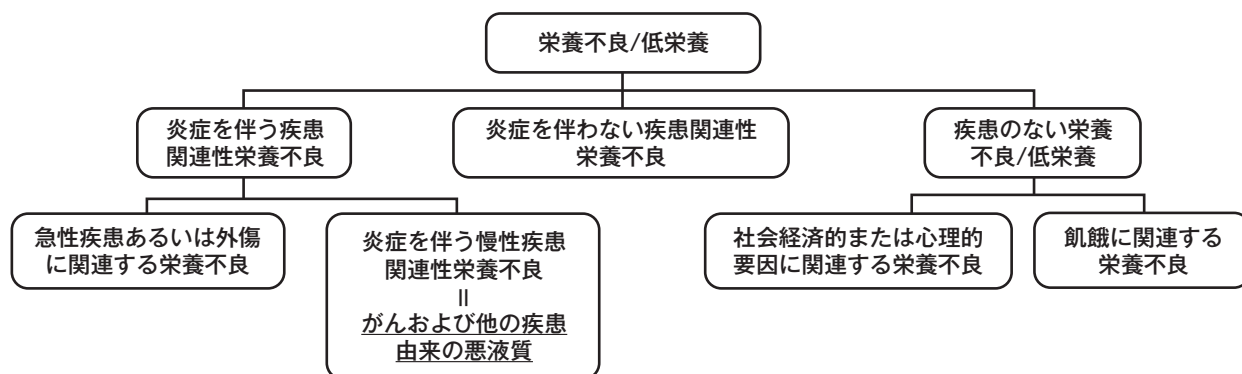


図3 欧州臨床栄養代謝学会(ESPEN)の栄養不良における悪液質の位置づけ

(文献9より引用)

認識されず、十分な対応がされていないと考えられている¹⁴⁻¹⁶⁾。最近行われた本邦のがん患者とその家族、および医療従事者を対象とした悪液質の認知度調査では、悪液質を知っている患者あるいは家族は少なく、病院に勤める医療従事者においても、よく理解されていないという結果が報告されている⁵⁾。

Ⅲ. 悪液質のメカニズムとアナボリックレジスタンス

悪液質は、がん、慢性心不全、慢性腎不全、慢性閉塞性肺疾患、自己免疫疾患、慢性の感染症・敗血症などの慢性消耗性疾患に伴いみられ(図1)⁴⁾、異化亢進をもたらす代謝異常と、食欲不振などによるエネルギー摂取量の減少が複雑に関連して、栄養不良の状態

表1 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

(文献13より引用)

を形成している^{4,17)}。悪液質の発症機序は次第に解明されつつあるが、未だ不明な点も多い。炎症性サイト

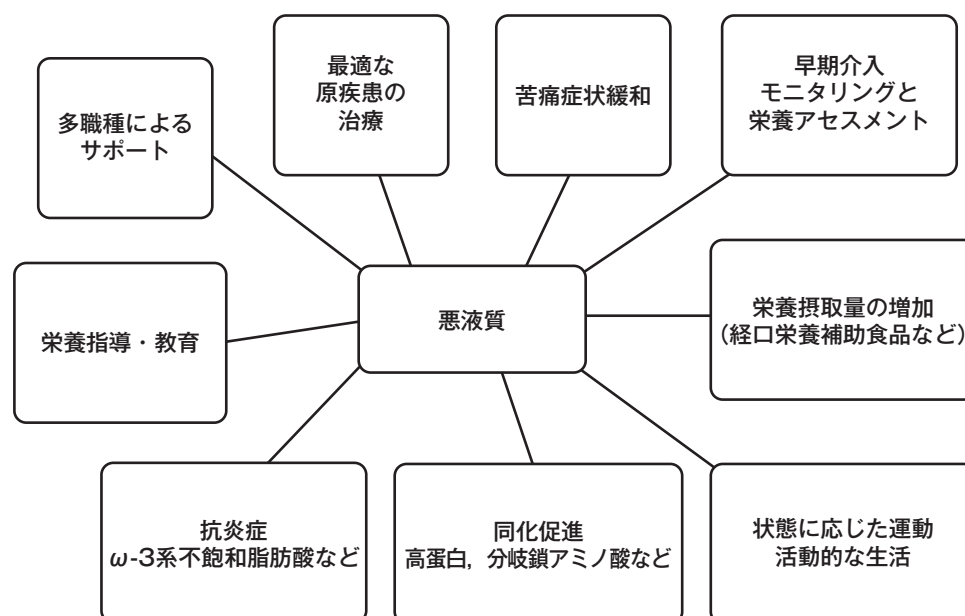


図4 悪液質に対する栄養ケア

(文献 20 より引用)

カインの活性化は、さまざまな代謝異常や食欲不振に深く関与し、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いる^{2,9)}。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、食欲不振や慢性炎症、蛋白分解亢進等をもたらし、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。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) 等の関与があり、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。

アナボリックレジスタンスは、手術や外傷などの急性疾患、種々の慢性消耗性疾患、加齢、運動不足、副腎皮質ステロイド投与などの要因により、アミノ酸を含めた栄養素の摂取後、筋組織での蛋白合成が正常に行われなくなる同化の抵抗性を呼ぶ¹⁸⁾。多くの場合、悪液質患者は基礎疾患による慢性炎症に加え、加齢や不動といった要因が加わり、アナボリックレジスタンスが高い状態にある。基礎疾患が増悪すると、炎症反応や代謝異常も高度になり、アナボリックレジスタンスもより高度となる。

IV. 悪液質に対する栄養ケア

早期栄養介入による予防的アプローチが、悪液質対

策の基本である。多くの進行した悪液質患者は、アナボリックレジスタンスのため、栄養療法に抵抗性になっている。したがって、栄養状態が悪化する前から栄養ケアをはじめることにより、栄養摂取不足(飢餓)や運動不足など、回避可能な栄養状態の悪化要因を最小限に抑え、栄養状態を維持し、悪液質の進行を防ぐことが重要になる^{19,20)}。悪液質に陥るリスクの高い患者の栄養状態のモニタリング、アセスメントが推奨されており、経口摂取量の減少や体重減少に留意し、漫然と体重減少、筋肉量の減少が進行しないように、早い段階から栄養ケアを行う。

悪液質に対する薬物療法の効果は限定的で、悪液質患者の高度に減少した筋肉量を根本的に回復させることは難しい。抗炎症薬や食欲改善薬、同化促進作用のある薬剤の悪液質患者に対する有用性が報告されてきたが、その効果はQOLの改善に留まり、限定的なものであった。しかし、グレリン受容体作動薬²¹⁾や選択的アンドロゲン受容体調節剤²²⁾など、臨床試験で悪液質患者の筋力や筋肉量を回復させることが示された薬剤も登場し、薬物療法の今後の発展が期待される。

悪液質患者は複合的な要因によって栄養状態が悪化することから、多面的なアプローチが必要と考えられている。経口補助食品(oral nutritional supplement: ONS)などを利用した栄養摂取量の増加に加え、栄養指導や運動療法、有害症状の適切なマネジメントなどを、原疾患の治療と共に行う(図4)²⁰⁾。

1. 栄養指導, 教育

悪液質に対する栄養指導や教育の有効性については、すでに多くの報告がある²³⁾。患者あるいはその家族が栄養状態の維持や栄養摂取の意義を理解していなかったり、誤った知識により、不適切な栄養摂取を行っていることが少なくない。医師あるいは管理栄養士による適切な栄養指導や教育は、悪液質のリスクが高い患者の栄養状態の維持に不可欠である^{20, 24, 25)}。

2. エクササイズ

運動不足はアナボリックレジスタンスの要因のひとつで、体蛋白維持のために、筋肉の収縮による同化刺激が必要である²⁶⁾。栄養摂取量の不足がなければ、症例個々の身体機能に応じて、積極的な運動療法を併用する^{19, 20)}。他方、悪液質が進んだ段階での運動療法の有用性の検証はされていないため、十分な栄養摂取量が確保できない状態や、代謝障害が高度となった段階では、過度な運動は消耗につながる可能性もあり、注意を要する。

3. 経口補助食品(ONS)

ONS の利用は、経口的に摂取栄養量を増加させる目的で、まず行うべき栄養ケアである^{20, 27)}。薬価収載される ONS の種類が増え、また食品扱いの栄養剤も、薬局やコンビニエンスストアなどで数多く販売されるようになり、多種多様な ONS が利用できる。高濃度あるいは高蛋白といった栄養素を強化したものや、テクスチャーを変え、ゼリータイプにしたものなど、味付けの多様さも含め、多くの選択肢がある。ONS の服用コンプライアンスを向上させ、有効に利用するために、適切な摂取方法を指導し、服用意義の十分な説明を行うことが必要である。

おわりに

悪液質の国際的な定義が提唱されてから 10 年余が経過し、メカニズムの解明や対策も少しずつ進んでいる。今後、臨床現場で、悪液質の認知と早期栄養ケアが浸透し、慢性疾患の治療と共に、栄養状態が悪化する前から適切な栄養ケアが行われることにより、骨格筋量の低下が予防され、予後を含めた医療のアウトカムや QOL が向上することを期待したい。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Rosenberg IH : Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989 ; **50** : 1121-1235.
- 2) 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". *Clinical Nutrition* 2010 ; **29** : 154-159.
- 3) Chen L-K, et al : Sarcopenia in Asia : consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014 ; **15** : 95-101.
- 4) Evans WJ, et al : Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition* 2008 ; **27** : 793-799.
- 5) 森本貴洋ほか : がん悪液質に関する Web アンケート調査 Japanese Evidence for Patients Of Cancer Cachexia (J-EPOCC) ②がん悪液質の疾患理解度. *癌と化学療法* 2020 ; **47** : 1075-1080.
- 6) Bozzetti F, et al : Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group. *JPEN* 2009 ; **33** : 361-367.
- 7) Bennani-Baiti N, et al : What is cancer anorexia-cachexia syndrome? A historical perspective. *J R Coll Physicians Edinb* 2009 ; **39** : 257-262.
- 8) Fearon K, et al : Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011 ; **12** : 489-495.
- 9) Cederholm T, et al : ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition* 2017 ; **36** : 49-64.
- 10) Argilés JM, et al : The cachexia score (CASCO) : a new tool for staging cachectic cancer patients. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2011 ; **2** : 87-93.
- 11) Zhou T, et al : Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2018 ; **9** : 306-314.
- 12) Morley JE, et al : Cachexia : pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006 ; **83** : 735-743.
- 13) Farkas J, et al : Cachexia as a major public health problem : frequent, costly, and deadly. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2013 ; **4** : 173-178.
- 14) Tan BHL, et al : Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008 ; **11** : 400-407.
- 15) Lemmey AB : Rheumatoid cachexia: the undiagnosed, untreated key to restoring physical function in rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology* 2016 ; **55** : 1149-1150.
- 16) Vagnildhaug OM, et al : A cross-sectional study examining the prevalence of cachexia and areas of unmet need in patients with cancer. *Support Care Cancer* 2018 ; **26** : 1-10.
- 17) Argilés JM, et al : Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol* 2015 ; **22** : 100-106.
- 18) Biolo G, et al : Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr* 2014 ; **33** : 737-748.
- 19) Deutz NEP, et al : Protein intake and exercise for optimal

- muscle function with aging : recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr 2014 ; **33** : 929-936.
- 20) Arends J, et al : ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr 2017 ; **36** : 1187-1196.
- 21) Katakami N, et al : Anamorelin (ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia : results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643-04). Cancer 2018 ; **124** : 606-616.
- 22) Dobs AS, et al : Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2013 ; **14** : 335-345.
- 23) Lee JLC, et al : Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. Support Care Cancer 2016 ; **24** : 469-480.
- 24) Jürgen Bauer, et al : Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people : a position paper from the PROT-AGE Study Group. JMDA 2013 ; **14** : 542-559.
- 25) Hanna RM, et al : A practical approach to nutrition, protein-energy wasting, sarcopenia, and cachexia in patients with chronic kidney disease. Blood Purif 2020 ; **49** : 202-211.
- 26) Biolo G, et al : Short-term bed rest impairs amino acid-induced protein anabolism in humans. J Physiol 2004 ; **558** : 381-388.
- 27) Rozentryt P, et al : The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. J Cachex Sarcopenia Muscle 2010 ; **1** : 35-42.