



編集元
Team CO-U-ME
毎月1日発行

こうめちゃんがお届けします。
—つなげる つながる 医療の輪!!—

薬剤部 DI ファーマ^{シー}紙 No. 128

第128号

R4年4月号



DI ファーマ紙 No.128

医薬品情報管理室では、副作用報告を積極的に行っていきたいと考えています。ご面倒でも、有害事象があった場合は病棟担当薬剤師にご一報いただきますよう何卒よろしくお願い致します。

TOPICS がん悪液質とその治療について

【はじめに】

がんに対する治療が年々進歩していることもあって、多くのがん種で生存率が上昇傾向にあります。生存率の上昇に伴い、より生活の質（QOL）の維持・向上に対する重要性が増しています。

がん悪液質は、がんが進行した患者さんに見られる合併症のひとつで、QOL低下や生命予後に大きく影響します。2021年4月にがん悪液質の治療薬としてエドルミズ®錠（一般名：アナモレリン）が薬価収載され、それまでがん悪液質の治療薬として承認された薬がなかった分、治療における選択肢のひとつとして期待されています。

今回は、がん悪液質とその治療について取り上げていきます。



【がん悪液質とは？】

がん悪液質の主な症状は、**体重減少**、**骨格筋減少**、**食欲不振**などで（図1）、「通常の栄養サポートでは完全に回復することができず、進行性の機能障害に至る骨格筋量の持続的な減少（脂肪量減少の有無を問わない）を特徴とする多因子性の症候群」と定義されています。**骨格筋の合成と分解のバランスが負に傾き、安静時のエネルギー消費も亢進する点が飢餓とは異なる点**です。（表1）

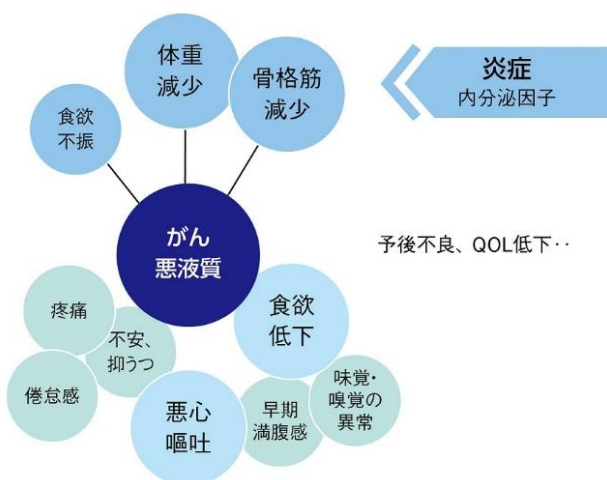


表1 飢餓と悪液質の違い

	飢餓	悪液質
体重	減少	減少
脂肪組織	減少	減少
骨格筋	維持	減少
炎症蛋白質の合成	維持	増加
安静時のエネルギー消費量	減少	増加

図1 がん悪液質でみられる症状

（『がんプラス がんと栄養』より引用）

2011年、欧州のEuropean Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) はがん悪液質を「前悪液質」「悪液質」「不応性悪液質」の3つのステージに分類し(表2)、早期より介入する必要があると推奨しています。しかし、個体の体重変動(日内変動など)をどう扱うか定まっていなかったり、前悪液質や不応性悪液質の診断基準が明確ではなかったりするため、診断基準としての課題も存在しています。

表2 EPCRCによるがん悪液質のステージ分類(『がん悪液質ハンドブック』を参考に作成)

ステージ	前悪液質	悪液質	不応性悪液質
介入	集学的な(薬物・運動・栄養・心理療法など)早期介入が必要とされる		緩和的治療を主体とする
臨床的特徴	<ul style="list-style-type: none"> 過去6か月間の体重減少\leq5% 食欲不振 代謝異常 	<ul style="list-style-type: none"> 経口摂取不良/全身性炎症を伴う 	<ul style="list-style-type: none"> 悪液質の症状に加え、異化亢進し、抗がん治療に抵抗性を示す PS*不良 (WHOの基準でPS3または4) 予測生存期間<3か月
診断基準		<ul style="list-style-type: none"> ①過去6か月間の体重減少>5% ②BMI<20、体重減少>2% ③サルコペニア*、体重減少>2% 上記①、②、③のいずれか 	

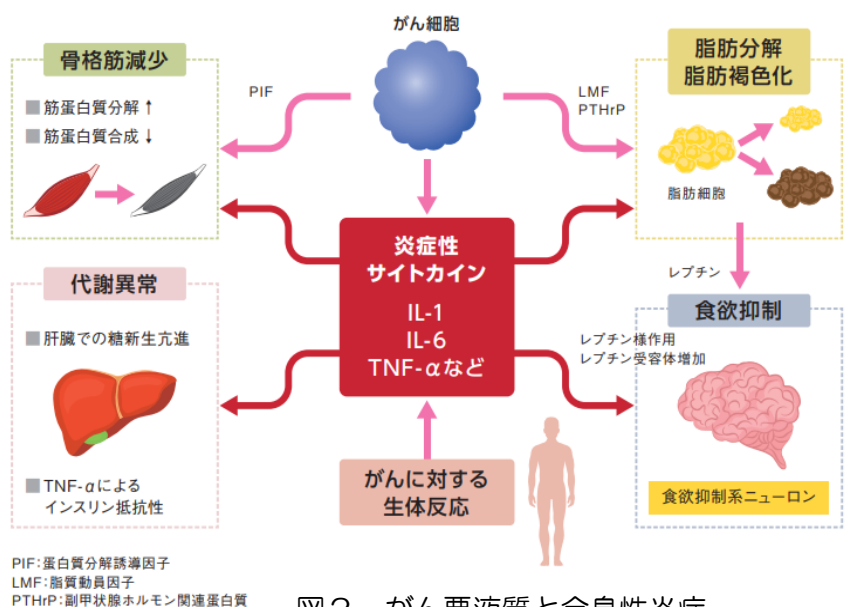
*サルコペニア…高齢になるに伴い、筋肉の量が減少していく現象。

*PS…全身状態の指標のひとつで、患者さんの日常生活の制限の程度を示す。

【がん悪液質の症状はどのようにして起こるのか?】

がん細胞から炎症性サイトカイン*(IL-1、IL-6、TNF- α など)が放出されることによって、全身性炎症を引き起こします。それに伴い、骨格筋減少や脂肪分解、代謝異常、食欲抑制などが生じ、結果的に体重減少が起こります。(図2)

また、食欲に関しては、胃から分泌されて食欲を促進する内因性ホルモンの”グレリン”が治療の鍵を握ると注目され、エドルミズ錠®の作用の仕方にも関連しています。



PIF: 蛋白質分解誘導因子
LMF: 脂質動員因子
PTHrP: 副甲状腺ホルモン関連蛋白質

図2 がん悪液質と全身性炎症 (『がん悪液質ハンドブック』より引用)

*サイトカイン…細胞から分泌されるタンパク質で生理活性物質の総称。

【グレリンとは？】

グレリンは、胃から分泌される成長ホルモン分泌促進活性や摂食亢進作用を持つペプチドホルモンで、体重増加や消化管機能調節などのエネルギー代謝調節に重要な作用を持ちます。唯一、末梢で産生される摂食促進ペプチドであり、日本で発見されました。グレリンの分泌調節の条件は表3の通りで、**空腹時に分泌が促進**されます。

表3 グレリンの分泌調節

	グレリンの分泌
空腹時	促進
食事	抑制
グルコース負荷	抑制
インスリン ソマトスタチン コレシストキニン	抑制

【アナモレリンについて】

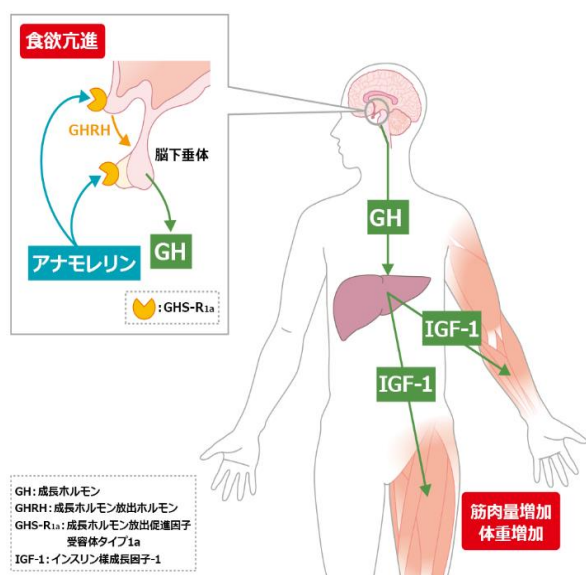
エドルミズ錠 50mg（一般名：アナモレリン塩酸塩）は、「非小細胞肺癌、胃がん、膵がん、大腸がんにおけるがん悪液質」に対して効能・効果がある治療薬です。この薬は2021年4月に薬価収載され、1錠あたり246.4円です。この薬が発売されるまではがん悪液質への適応を持つ薬剤はありませんでした。

用法・用量は、100mgを1日1回、空腹時に経口投与となっています。投与しても体重増加や食欲改善が認められない場合、投与開始3週後を目途に原則中止が必要です。



図3 エドルミズ錠 50mg
(小野薬品工業のHPより引用)

＜アナモレリンの作用の仕方＞



アナモレリンは、低分子グレリン様作用薬で、グレリン受容体である GHS-R_{1a} を作動させることで作用発現します。GHS-R_{1a} は多くの組織に分布されています。中でも、

- ・脳下垂体：成長ホルモン（GH）の放出
- ・視床下部：食欲の亢進

この2つへの働きが大きく関わっています。

GH が放出されることで、肝臓からインスリン様成長因子-1（IGF-1）が分泌され、それによって筋肉の蛋白合成を促進します。

結果として、筋肉量が増加し、体重増加に繋がります。（図4）

図4 アナモレリンの作用の仕方（『オノオンコロジー』より引用）

<服用する際の注意点>

★服用のタイミング

グレリン様作用を示すことから空腹時に効果を発揮し、また、食事の影響を受けやすい薬です。そのため、

- 必ず空腹時に服用する
- 服用してから 1 時間は食事をしない

ことがポイントです。

エドルミス®適正使用委員会のステートメントでは、一般的に起床時は空腹状態にあることから起床時に内服し、1 時間以上経ってから朝食を摂るのが望ましいとされています。

★飲み合わせの悪い食べ物、薬

アナモレリンは薬物代謝酵素の CYP3A4 を阻害及び誘導するため、飲み合わせの悪い食べ物、薬があります。表 4 にまとめました。(赤字は当院で本採用されている薬剤です。)

表 4 アナモレリンを服用するときに注意すべき併用薬と食べ物

	併用薬／食べ物（サプリメントを含む）	影響
併用禁忌	<p>クラリスロマイシン、インジナビル、 イトラコナゾール、ネルフィナビル、 サキナビル、テラプレビル、 ボリコナゾール、リトナビル含有製剤、 コビシスタット含有製剤</p>	アナモレリンの副作用が 増強する可能性がある
	<p>中程度のCYP3A4 阻害薬 (エリスロマイシン、ジルチアゼムなど)</p> <p>グレープフルーツジュース</p>	
併用注意	<p>CYP3A4 誘導薬 (カルバマゼピン、リファンピシン、 フェニトインなど)</p> <p>セント・ジョーンズ・ワート含有食品</p>	アナモレリンの効果が 減弱する可能性がある
	<p>抗不整脈薬（ピルシカイニドなど）、 β遮断薬、 心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 (アントラサイクリン系薬剤など)、 QT 間隔延長を起こすことが 知られている薬剤（ピモジドなど)</p>	併用薬の副作用が 増強する可能性がある

★疑問点や不明点は、必ず医師・薬剤師に確認するようにしてください。

<適応に関する注意点>

「非小細胞肺癌、胃がん、膵がん、大腸がんにおけるがん悪液質」に対しての効能・効果となっており、その他のがん種での悪液質に対しての有効性・安全性が認められているわけではありません。

また臨床試験において、有効性・安全性が認められているのは PSO~2 の患者とされており、投与開始時点で 4 か月以上の予後が期待される進行がん患者となっています。

<禁忌・副作用>

●禁忌

- ・禁忌薬を使用している患者
- ・うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、高度な刺激伝導系障害のある患者
- ・中等度以上の肝機能障害のある患者
- ・消化管閉塞、消化管の器質的以上による食事の傾向摂取が困難な患者

アナモレリンは、心血管系への作用もあることから、うっ血性心不全、または高度な刺激伝導系障害（完全房室ブロックなど）のある患者さんには禁忌となっています。また、アナモレリンの体内からの消失には主に肝臓が関与していることから、中等度及び重度の肝機能障害のある患者さんへの投与も禁忌となっています。

また、副作用として血糖値を上昇させる可能性もあり、特に糖尿病の患者さんは使用するにあたり、血糖値の上昇に注意が必要となります。

【その他の治療方法】

★薬物療法…コルチコステロイド、プロゲステロン、抗サイトカイン療法など

日本ではがん悪液質への適応とされていませんが、海外ではがん悪液質に伴う症状を緩和する目的でこれらの薬剤が使用されることがあります。

中でも、コルチコステロイド（薬物名：ベタメタゾン、デキサメタゾンなど）は、がん悪液質による全身倦怠感や食欲不振に対して効果のある場合があります。しかし、効果が明確に示されているわけではなく、また生命予後が特に 2 週間以内と厳しい状態になってくると効果は減弱すると考えられているため、患者さんの全身状態や生命予後を考慮した選択が必要になります。

★非薬物療法…運動療法、栄養指導・カウンセリング

がんを発症したことで様々な要因が重なって活動性が低下してしまうことや運動不足による骨格筋委縮が生じやすいことから全身状態に応じてウォーキングなどの軽い運動を行うことで筋肉量の減少を予防することが大切です。



また、栄養について指導・カウンセリングを行っていくことで栄養状態の改善や QOL に良い効果を与えられていると考えられています。どちらにしても患者さんの全身状態に応じた対応が必要になります。



【おわりに】

がん悪液質に適応を持つ治療薬が登場したことで、今後も治療の選択肢が増えることが期待されています。がん患者さんは今後も増え、それに伴ってがん悪液質になる人も増えることが予想されるため、今回ご紹介した内容について少しでも興味を持って頂けたらと思います。疑問点や不明点等ありましたら薬剤部までご連絡ください。

<文責 薬剤部>

参考文献

- 1) がん悪液質ハンドブック 2019年3月発行
http://jascc.jp/wp/wpcontent/uploads/2019/03/cachexia_handbook-4.pdf 2022.2.22 アクセス
- 2) がん悪液質の概念と最近の動向（日本緩和医療学会）
https://www.jspm.ne.jp/guidelines/glhyd/2013/pdf/02_09.pdf
2022.2.22 アクセス
- 3) がんプラス がんと栄養
<https://cancer qlife.jp/nutrition-support/event-visit/article11422.html>
2022.2.22 アクセス
- 4) エドルミズ®錠の添付文書
- 5) オノオンコロジー エドルミズ®
<https://www.ono-oncology.jp/medical/products/adlumiz>
2022.2.22 アクセス
- 6) がん悪液質症候群とコルチコステロイドによる症状緩和
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjspen/23/4/23_4_623/_pdf/-char/ja 2022.2.22 アクセス

【副作用報告件数】 3月 0件

【輸血副作用報告件数】 1月 1件（呼吸困難）、2月 0件、3月 0件