

## 5

## 食欲不振

## ● 薬物療法は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振を改善させるか？

## 関連する臨床疑問

- ▶ 10-1 コルチコステロイドは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振を改善させるか？
- ▶ 10-2 消化管運動改善薬は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振を改善させるか？
- ▶ 10-3 六君子湯は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振を改善させるか？
- ▶ 10-4 エイコサペンタエン酸は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振を改善させるか？
- ▶ 10-5 プログステロン製剤は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振を改善させるか？

## 推奨

- ▶ 10-1 化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、コルチコステロイドの投与を行うことを推奨する。  
**1B**（強い推奨、中程度の根拠に基づく）
- ▶ 10-2 化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、消化管運動改善薬（メトクロプラミド）の投与を行うことを提案する。ただし、がんに関連する悪心、早期満腹感、腹部膨満感、嘔吐のあるときに投与する。  
**2D**（弱い推奨、とても弱い根拠に基づく）
- ▶ 10-3 化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、六君子湯の投与を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。
- ▶ 10-4 化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、エイコサペンタエン酸の投与を行わないことを提案する。  
**2B**（弱い推奨、中程度の根拠に基づく）
- ▶ 10-5 化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、プログステロン製剤の投与を行うことを提案する。  
**2B**（弱い推奨、中程度の根拠に基づく）

▶ 臨床疑問 10-1

コルチコステロイドは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振を改善させるか？

**推奨**

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、コルチコステロイドの投与を行うことを推奨する。

**1B** (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)

**解説**

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が6件ある。

Paulsen ら<sup>1)</sup>は、NRS $\geq 4$ の痛みがあり、オピオイドを使用中の成人の進行がん患者(生命予後4週以上)50名を、経口メチルプレドニゾロン 32 mg 群とプラセボ群に無作為に割り付け、7日目に食欲不振、倦怠感(EORTC QLQ-C30\*, 0~100)、痛み(NRS)、満足度(NRS)などを評価した。7日目の食欲不振 EORTC QLQ-C30 スコアは、プラセボ群と比較して、メチルプレドニゾロン群で統計学的に有意に改善した(メチルプレドニゾロン群: 24.0 改善 vs プラセボ群: 1.5 悪化)。

Bruera ら(2004)<sup>2)</sup>は、2週間以上悪心が続き、経口メトクロプラミド 40~60 mg/日を2日間内服後も悪心がNRSで3以上残る進行がん患者51名を、経口デキサメタゾン 20 mg 群とプラセボ群に無作為に割り付け、悪心、食欲不振、倦怠感、痛みをNRSで評価した。いずれの群もメトクロプラミド 60 mg/日は継続した。3日目、8日目の食欲不振のNRSスコアはいずれも、デキサメタゾン群とプラセボ群で統計学的に有意差を認めなかった(3日目デキサメタゾン群: 2.3 改善 vs プラセボ群: 1.2 改善, 8日目デキサメタゾン群: 3.6 改善 vs プラセボ群: 3.5 改善)。

Della Cuna ら<sup>3)</sup>は、進行がん患者(生命予後2カ月以上)403名を、メチルプレドニゾロン 125 mg 静注群とプラセボ群に無作為に割り付け、Linear Analogue Self-Assessment scale (LASA, 各0~10)を用いて、痛み、食欲不振、悪心、well-being等を評価した。1~8週目までの各週の食欲不振スコアは、プラセボ群に比較して、メチルプレドニゾロン群で統計学的に有意に改善した。

Popiela ら<sup>4)</sup>は、女性の終末期がん患者(生命予後2カ月以上)173名を、メチルプレドニゾロン 125 mg 静注群とプラセボ群に無作為に割り付け、LASA(各0~100)を用いて、痛み、食欲不振、悪心、well-being等を評価した。2週目において、食欲不振スコアは、プラセボ群に比較して、メチルプレドニゾロン群で統計学的に有意に改善していた(2週目メチルプレドニゾロン群: 17.1 改善 vs プラセボ群: 8.9 改善)。一方、1週目と3週目~8週目では有意差を認めなかった。

Bruera ら(1985)<sup>5)</sup>は、終末期がん患者40名(評価可能31名)を、経口メチルプレドニゾロン 32 mg とプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれクロスオーバーさせて、食欲不振の強度VAS(0~100 mm)、食事摂取量(各食事を何%摂取したか)、栄養状態(体重、上腕三頭筋皮膚、上腕囲、アルブミン)を評価した(0~5日目、8~12日目にいずれかを投与し、13日目に評価)。食欲不振のVASスコア

\* : EORTC QLQ-C30  
(European Organisation for  
Research and Treatment  
of Cancer-Quality of Life  
Questionnaire-C30)  
がん患者を対象とした自記式  
QOL 調査票で、機能スケール  
と症状スケールの合計 30 項目  
で構成されている。

は、プラセボ群と比較して、メチルプレドニゾロン群で統計学的に有意に改善していた。食事摂取量もプラセボ群と比較して、メチルプレドニゾロン群で統計学的に有意に改善した。いずれの群でも栄養状態の改善はみられなかった。食欲不振の改善がメチルプレドニゾロンでより感じられたと回答したのは77%、プラセボと回答したのは10%であった。

Moertel ら<sup>6)</sup>は、進行消化管がん患者（生命予後2カ月以上）116名（評価可能81名）を、経口デキサメタゾン3mg群、経口デキサメタゾン6mg群、プラセボ群の3群に無作為に割り付け、食欲不振を評価した。2週目において、食欲不振の改善率は、プラセボ群とデキサメタゾン群で統計学的に有意差を認めなかった（デキサメタゾン群：57% vs プラセボ群：44%）が、4週目において、プラセボ群に比較して、デキサメタゾン群で統計学的に有意に改善した（デキサメタゾン群：55% vs プラセボ群：26%）。デキサメタゾン3mg群と6mg群では統計学的に有意差を認めなかった。

ステロイド群の有害事象は4つの研究<sup>3-6)</sup>で16~63.5%にみられた。有害事象をプラセボ群と比較した研究6件<sup>1-6)</sup>のうち2件<sup>3,4)</sup>で、プラセボ群に比較して、ステロイド群が統計学的に有意に有害事象が多かった。また、Popiela ら<sup>4)</sup>の研究においてプラセボ群に比較して、メチルプレドニゾロン群が消化管系の副作用（メチルプレドニゾロン群：10.6% vs プラセボ群：2.2%）と心血管系の副作用（メチルプレドニゾロン群：8.2% vs プラセボ群：1.1%）が有意に多かった。感染症の発症はプラセボ群とメチルプレドニゾロン群で統計学的に有意差を認めなかった<sup>4)</sup>。ステロイド群にみられた主な有害事象は、口腔内症状、身の置き所のなさ（restlessness）、不眠<sup>1)</sup>、浮腫<sup>2,6)</sup>、Cushing 様顔貌、不安、体液貯留<sup>5)</sup>、嘔吐、低カルシウム血症、貧血、高血糖<sup>3)</sup>であった。重篤な有害事象としては、ステロイド群で死亡例、腸閉塞、敗血症、肺塞栓症が報告されている<sup>5)</sup>が、プラセボ群にも消化管出血の報告がある<sup>6)</sup>。

#### ＊ ＊

コルチコステロイドの1日投与量は、これまでの無作為化比較試験ではメチルプレドニゾロンでは32mg<sup>1,5)</sup>、または125mg<sup>3,4)</sup>、デキサメタゾンでは3mg<sup>6)</sup>、6mg<sup>6)</sup>または20mg<sup>2)</sup>ある。これらはベタメタゾンに換算して3~25mgに相当する。

一方、本邦の緩和ケア病棟の実態調査<sup>21)</sup>では、食欲不振に対するベタメタゾン換算投与量は、最小投与量（中央値）が1mg（範囲0.5~5.6mg）、最大投与量（中央値）が4mg（範囲0.7~17mg）であった。同様に、本邦の多施設観察的研究<sup>22)</sup>での開始量（中央値）は2.4mg（範囲1~12mg）であった。これらのことから、本邦での投与量は、海外での無作為化比較試験での投与量に比較して、やや少ないと考えられる。

また、これまでの無作為化比較試験では、長期間の投与における有害事象の評価が十分ではない。

国外の無作為化比較試験では、生命予後の予測が4週間以上<sup>1)</sup>、または2カ月以上<sup>3,4,6)</sup>と比較的全身状態が良い患者を対象としている。多施設観察的研究<sup>22)</sup>では、食欲不振に対してコルチコステロイドが有効な予測因子として、Palliative Performance Scale>40、眠気がないこと、が挙げられており、生命予後が数週間以下の全身状態の不良な患者での有効性は十分にわかっていない。また、本邦の緩和ケア病棟の実態調査<sup>21)</sup>では、投与開始の日安は生命予後3カ月未満との回答が51%と最も

多かったが、十分なコンセンサスは得られていない。同様に、生命予後1週間以内にコルチコステロイドを中止する、減量すると回答した緩和ケア医は、それぞれ、46%、33%であったが、中止・減量についての十分なコンセンサスは得られていない。

日本を含む世界8カ国において、専門的な緩和ケアを行う外来もしくは入院緩和ケアの専門施設で、終末期患者114名（がん患者110名）の食欲不振に対して平均4.1 mg/日のデキサメタゾンを7日間投与した効果を評価した研究結果では、評価可能であった108名のうち74名（68.5%）に食欲不振に関連する得点の改善があったが、そのうち24名（32.4%）はNational Cancer Institute-Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）グレード1以上の有害事象を認めた。デキサメタゾンの効果がなかった24名（22.2%）のうち、10名（41.7%）は有害事象のみ観察されていた<sup>23)</sup>。

本邦で行われた、ステロイド投与中に出現したせん妄の予測因子を検討した多施設研究の結果から、ECOG/PS4、眠気（STAS得点>1）、オピオイドの使用が同定されている<sup>22)</sup>。

以上より、これまでの研究では、複数の無作為化比較試験が存在し中程度の根拠があり、想定される益（食欲不振に対する治療効果）が害（有害事象は重篤でないものが多く、医療従事者による十分な観察を行うことで許容される）を大きく上回っており、コルチコステロイドの投与は、がん患者の食欲不振を緩和させると考えられる。また、コストは低く、がん末期を含む重症消耗性疾患の全身状態の改善に保険適用があり、臨床現場ではがん患者に頻用されている<sup>21)</sup>。

しかし、生命予後が数週間以下の全身状態の不良な患者では、コルチコステロイドの食欲不振改善効果が期待しにくくなり、逆にせん妄などの有害事象を誘発する危険性が高くなる可能性がある。

したがって、本ガイドラインでは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、コルチコステロイドの投与を行うことを推奨する。ただし、長期間の投与や全身状態の不良な生命予後が限られた患者での、有効性と安全性は十分に評価されていないため、開始後の効果と有害事象の観察を繰り返し評価することを推奨する。

（小原弘之）

## ▶ 臨床疑問 10-2

消化管運動改善薬は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振を改善させるか？

## 推奨

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、消化管運動改善薬(メトクロプラミド)の投与を行うことを提案する。ただし、がんに関連する悪心、早期満腹感、腹部膨満感、嘔吐のあるときに投与する。

**2D** (弱い推奨、とても弱い根拠に基づく)

## 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が1件と観察研究(症例集積研究)が2件ある。

Bruera ら<sup>7)</sup>は、1カ月以上続く、がんに関連する悪心、食欲不振、早期満腹感、腹部膨満感、嘔吐を有する成人がん患者26名を、徐放性メトクロプラミド80mg群とプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれクロスオーバーさせて、悪心、食欲不振、腹部膨満感、嘔吐、眠気の強度をVAS(0~100mm)で評価した。4日目の悪心VASスコアは、プラセボ群と比較して、メトクロプラミド群で統計学的に有意に改善していたが、食欲不振、腹部膨満感、嘔吐は両群で有意差を認めなかった。

Wilson ら<sup>8)</sup>は、2週間以上続く、がんに関連する悪心、食欲不振、早期満腹感、腹部膨満感、嘔吐を有する成人がん患者48名を対象に、徐放性メトクロプラミド20~80mgを12時間毎に最大12週間投与した前後比較研究を行い、悪心、食欲不振、腹部膨満感、嘔吐の強度をVAS(0~100mm)で評価した。開始前と比較して、統計学的に有意な悪心の改善はみられたが、食欲不振とその他の消化器症状の有意な改善は認められなかった。

Nelson ら<sup>9)</sup>は、成人がん患者20名を対象に、メトクロプラミド10mgを食事の30分前と就寝前に投与(計40mg)した前後比較研究を行い、食欲(健常時の食欲の何%)、食欲の改善の有無、食事摂取量の増加の有無を評価した。2週間後、20名中13名が食欲が改善したと報告し、11名が食事摂取量が増加したと報告した。

メトクロプラミドの有害事象は3つの研究で報告されている。Bruera ら<sup>7)</sup>の無作為化比較試験では、プラセボ群、メトクロプラミド群で有害事象の頻度に統計学的な有意差は認めなかった。報告された有害事象としては衰弱23%<sup>8)</sup>、食欲不振10%<sup>8)</sup>、悪心5%<sup>9)</sup>~10%<sup>8)</sup>、錐体外路症状14%<sup>8)</sup>、身の置き所のなさ(restlessness)・不安10%<sup>9)</sup>であった。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では結果が一致せず、その根拠は不十分であるが、想定される益(食欲不振に対する治療効果)が害(有害事象)を上回っており、その差は小さいと委員会の合意として判断した。

したがって、本ガイドラインでは、専門家の合意により、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、メトクロプラミドの投与を行うことを

\*：遅発性ジスキネジア  
臨床疑問 1-1-①参照 (P 54)

提案する。ただし、がんに関連する悪心、早期満腹感、腹部膨満感、嘔吐のある患者に限る。錐体外路症状をはじめとした有害事象は、医療従事者による十分な観察を行うことで許容され则认为られるが、委員会の合意として使用は4週間を目安とする。さらに長期間となる場合は、遅発性ジスキネジア\*などの有害事象に十分に注意して使用する。

(松尾直樹)

### ▶ 臨床疑問 10-3

六君子湯は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振を改善させるか？

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、六君子湯の投与を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。

### 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、がん患者を対象とした研究はなかった。一方、胃がんに対して胃切除を行った患者を対象とした臨床研究は、観察研究が1件ある。

Takiguchi ら<sup>10)</sup>は、胃がんに対して胃切除を行った患者25名を対象に、六君子湯2.5gを毎食前に投与し、食欲のVAS (0 cm:食欲が全くない～10 cm:最も食欲がある)、QOL (EORTC-QLQ C30)を評価する前後比較研究を行った。4週後の食欲のVASスコアは、投与前に比較して統計学的に有意に改善した(投与前:  $6.6 \pm 1.9 \rightarrow$  4週後:  $8.6 \pm 1.2$ )。また、EORTC-QLQ C30のスコアでは、身体機能(physical functioning)のみが4週後に有意に改善した(投与前:  $86 \pm 11 \rightarrow$  4週後:  $96 \pm 7$ )。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、がん患者の食欲不振を対象とした六君子湯の有効性を検討した試験はない。胃切除後の患者を対象とした前後比較研究の結果では、六君子湯の投与により食欲が改善したとされている。しかし、この研究の対象は、がん患者の食欲不振の病態とは異なるため、がん患者の食欲不振にあてはめることができない可能性が高い。すなわち、がん患者の食欲不振についての根拠は不十分であり、想定される益(食欲不振に対する治療効果が不確実)と害(有害事象は報告されていないが、添付文書では偽アルドステロン症、ミオパチーなどの記載がある)の差について判断できない。

したがって、本ガイドラインでは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、六君子湯の投与を行う推奨はエビデンスが不足しているため結論できない。今後、六君子湯の推奨を判断するには、化学療法、放射線療法を施行中ではないがん患者を対象とした検証が必要である。

(松尾直樹)



## ▶ 臨床疑問 10-4

エイコサペンタエン酸は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振を改善させるか？

## 推奨

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、エイコサペンタエン酸の投与を行わないことを提案する。

**2B** (弱い推奨、中程度の根拠に基づく)

## 解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が1件、観察研究が1件ある。また、化学療法中の患者を含む無作為化比較試験が2件、系統的レビューが1件ある。

Fearon ら<sup>11)</sup>は、体重減少を認める進行消化管がん、進行肺がん患者 518 名を、エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid : EPA) 2 g 群, EPA 4 g 群, プラセボ群に無作為に割り付け、EORTC QLQ-C30 (0~100) による食欲、倦怠感、悪心・嘔吐、下痢、身体機能と体重、身体計測、C 反応性蛋白、アルブミン、Karnofsky performance status (KPS) などを評価した。4 週後、8 週後の食欲不振の EORTC スコアは、EPA 2 g 群, EPA 4 g 群ともに、プラセボ群と統計学的に有意差を認めなかった (変化量ではなく、プラセボとの比較の数値あり)。また、倦怠感、悪心・嘔吐、下痢、体重、アルブミンもプラセボ群と有意差を認めなかった。一方、8 週後の身体機能の EORTC スコアのみ、EPA 2 g 群, EPA 4 g 群でプラセボ群に比較して有意に改善した。

Barber ら<sup>12)</sup>は、体重減少を認める非切除進行膵がん患者 20 名を対象に、EPA 2.2 g, ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid : DHA) 0.96 g, タンパク質 32.2 g からなる 610 kcal/日の栄養剤を投与し、食欲 NRS (0~10)、栄養状態などを評価する前後比較試験を行った。食欲スコアの投与前と 3 週後での変化量平均が 1 で統計学的に有意に改善したが、7 週後では有意差を認めなかった。また、3 週後のカロリー摂取量は有意に増加した。体重は 3 週後で平均 +1 kg, 7 週後で平均 +2 kg と、ともに有意に増加した。

有害事象を EPA 群とプラセボ群で比較した 1 件の RCT<sup>11)</sup>では、重篤でない有害事象の頻度 (プラセボ群 : 76.6% vs EPA 2 g 群 81.7% vs EPA 4 g 群 79.7%)、重篤な有害事象の頻度 (プラセボ群 : 37.4% vs 2 g EPA 群 38.3% vs 4 g EPA 群 37.2%) のいずれも有意差は認めなかった。重篤な有害事象はいずれも病状の進行によるものと推測されていた。観察的研究では、2 名で脂肪便が認められたのみであった。

Dewey ら (2007, 2012 に修正)<sup>13)</sup>によるコクランレビューでは、化学療法中のがん患者を含む 2 件の RCT<sup>14,15)</sup>で食欲不振の評価が行われており、いずれもプラセボと比較して有意な改善は認められておらず、食欲不振に対する効果を評価するのに十分なデータがないことが報告されている。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、EPA はプラセボと比較して、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振を改善する明確な根拠は得られておらず、想定される益（食欲不振に対する治療効果）の根拠は不十分である。

日本ではEPAを含む薬剤、食品にエパデール®とプロシユア®があるが、前者は慢性動脈閉塞症または高脂血症に適応が限定され、後者は栄養機能食品の扱いで薬剤としての保険適用はない。

したがって、本ガイドラインでは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、効果・副作用・保険適用・費用等を考慮して、現時点ではEPAの投与を行わないことを提案する。

(小原弘之)

#### ▶ 臨床疑問 10-5

プロゲステロン製剤は、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振を改善させるか？

#### 推 奨

化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、プロゲステロン製剤の投与を行うことを提案する。

**2B**（弱い推奨、中程度の根拠に基づく）

#### 解 説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、megestrol (MA) を使用した無作為化比較試験が5件ある。また、化学療法や放射線治療中の患者を含む無作為化比較試験が1件、系統的レビューが1件ある。

国内で使用可能なプロゲステロン製剤であるメドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA) を使用した化学療法中の患者を含む無作為化比較試験が4件ある。MAとMPAの報告について、アウトカムに対する効果の差異は小さいと考え一律に扱った。

Chow ら<sup>16)</sup>は、治療未経験の成人肝細胞がん患者204名を、経口MA 320 mg 群とプラセボ群に無作為に割り付け、3カ月後、6カ月後に食欲不振、Global Health Status (GHS)、身体機能、倦怠感、悪心・嘔吐など (EORTC QLQ-C30) を評価した。食欲不振 EORTC QLQ-C30 スコアは、プラセボ群と比較して、MA 群で改善している傾向にあった (MA 群：24.0 改善 vs プラセボ群：1.5 悪化)。

De Conno ら<sup>17)</sup>は、ホルモン感受性のない進行がん患者42名を、経口MA 320 mg 群とプラセボ群に無作為に割り付け、食欲、食事摂取量、体重、performance status (PS) などを7日後、14日後に評価した。7日後、14日後の食欲はいずれもプラセボに比較して、MA 群で統計学的に有意に改善していた (7日後：MA 群：2.0 改善 vs プラセボ群：0 改善、14日後：MA 群：3.0 改善 vs プラセボ群：0 改善)。

Bruera ら (1998)<sup>18)</sup>は、ホルモン感受性のない進行がん患者84名 (評価可能53



名)を、経口 MA 群 480 mg とプラセボ群に無作為に割り付け、それぞれクロスオーバーさせて、10 日後に食欲、活動性、悪心の VAS (0~10 cm)、食事摂取量、栄養状態 (体重、上腕三頭筋皮下脂肪厚、上腕囲)、倦怠感 (Piper Fatigue Scale)、QOL (Functional Living Index-Cancer ; FLIC) を評価した。食欲の VAS はプラセボに比較して、MA 群で統計学的に有意に改善していた。(MA 群 : 1.07 改善 vs プラセボ群 : 0.247 悪化)。活動性、well-being の VAS、Piper Fatigue Scale による倦怠感も有意に改善した。一方、悪心の VAS、栄養状態、食事摂取量、FLIC による QOL スコアは有意差を認めなかった。

Feliu ら<sup>19)</sup>は、ホルモン感受性のない進行がん患者 150 名を、MA 240 mg 群とプラセボ群に無作為に割り付け、体重、食欲の VAS (0~10 cm) を 2 カ月後に評価した。食欲の VAS が 2 以上改善した患者の割合はプラセボ群に比較して、MA 群で統計学的に有意に多かった (MA 群 57.5%、プラセボ群 16.1%)。2 カ月後の体重は両群とも有意な増加はみられなかったが、2 kg 以上体重が増加した患者の割合は、プラセボ群に比較して、MA 群で有意に多かった (MA 群 32%、プラセボ群 8%)。

Bruera ら (1990)<sup>20)</sup>は、ホルモン感受性のない進行がん患者 40 名 (評価可能 31 名) を、経口 MA 群 480 mg とプラセボ群に無作為に割り付け、7 日間毎に、それぞれクロスオーバーさせて、6 日後、7 日後、13 日後、14 日後の食欲、痛み、悪心、抑うつ、エネルギー、well-being の VAS (0~100 mm) と食事摂取量、8 日後、15 日後に栄養状態 (体重、上腕三頭筋皮下脂肪厚、上腕囲、下腿囲)、を評価した。各相終了後の食欲の VAS はプラセボに比較して、MA 群で統計学的に有意に改善していた。(午前 9 時 : MA 群 : 15.1 改善 vs プラセボ群 : 1.2 悪化、午後 4 時 : MA 群 : 14.0 改善 vs プラセボ群 : 5.1 悪化)。体重、上腕三頭筋皮下脂肪厚、下腿囲は MA 群でプラセボ群に比較して有意に増加した。また、食事摂取量はプラセボ投与中に比較して MA 投与中のほうが有意に多かった (MA 投与中 : 3,480 kcal/48 時間、プラセボ投与中 : 2,793 kcal/48 時間)。

3 つの研究<sup>18-20)</sup>での重篤でない有害事象は、MA 群 18.8% vs プラセボ群 14.5% であり、相対リスクは 1.288 [95%信頼区間 (CI) : 0.784~2.117] と MA 群とプラセボ群で有意差を認めなかった。5 つの研究<sup>16-20)</sup>での研究期間中の死亡は、MA 群 1.5% vs プラセボ群 3.8% であり、相対リスクは 0.80 (95%CI : 0.234~2.734) と MA 群とプラセボ群で有意差を認めなかった。また、5 つの研究<sup>16-20)</sup>で MA 群の肺塞栓症は認めなかった。

MA 群でみられた主な有害事象 (死亡を除く) は、浮腫<sup>18-20)</sup>、消化管出血<sup>16)</sup>、黄疸<sup>16)</sup>、呼吸困難<sup>19)</sup>、胸焼け<sup>19)</sup>、腹痛<sup>16)</sup>、腹水<sup>16)</sup>、深部静脈血栓症<sup>19)</sup>、悪心<sup>20)</sup>、便秘<sup>20)</sup>、貧血<sup>16)</sup>、肺炎<sup>16,17)</sup>であった。

Loprinzi ら<sup>24)</sup>は、化学療法の実施中の患者を含む進行がん患者 475 名を、経口 MA 800 mg、デキサメタゾン 4 mg、fluoxymesterone (蛋白同化ステロイド) 20 mg に無作為に割り付け (化学療法なしは各群の 46~48%)、食欲や経口摂取を質問紙で月毎に調査した。観察期間の中央値は 54~64 日で、1 カ月後の評価では、経口 MA とデキサメタゾンは、fluoxymesterone に比べて統計学的に有意に食欲を改善させ、体重も増加傾向を示した。MA と比較して、デキサメタゾンは副作用が多く出現し、副作用のため内服を中止した患者の割合は、MA、デキサメタゾン、fluoxymesterone でそれぞれ、25%、36%、33%で、有意差はないが、MA が 3 剤間では少なかった。

た。QOL や生存期間には群間差はなかった。

Ruiz Garcia ら<sup>25)</sup>が報告したコクランレビューでは、化学療法や放射線治療中の患者を含んだがん患者を対象にした4件の研究報告のメタアナリシスが行われ、MA はプラセボと比較した有効性の相対比は2.57 (95%CI: 1.48~4.49) で食欲の改善効果があることが示されている。また、化学療法や放射線治療中の患者を含んだがん患者を対象とした7件の研究報告のメタアナリシスの結果から、MA 投与により6週間の観察期間中の食欲改善効果は、プラセボと比較して相対比が1.7 (95% CI: 1.14~2.54) であることが示されている。

MA を800 mg/日以上の高用量で投与した場合、プラセボと比較して肺塞栓症の相対リスクは、2.35 (95%CI: 0.93~5.84) とされており、重篤な有害事象の危険性が上昇することが報告されている。低用量、高用量をあわせた肺塞栓症の頻度は4.5%であった。

MPA については、化学療法中の患者を含む4件の無作為化比較試験<sup>26-29)</sup>があり、3件でMPA 群がプラセボ群に比較して、統計学的に有意に食欲の改善がみられた。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、複数の無作為化比較試験が存在し中程度の根拠がある。想定される益(食欲不振に対する治療効果が示されているが、食事摂取量、栄養状態の改善に関しては、結果が一致していない)が害(コルチコステロイドと比べ副作用が少ないとされる、一方で重篤な副作用である肺塞栓症のリスクがある)を上回っており、その差は小さいと委員会の合意として判断した。

国内では、MPA (ヒスロン H<sup>®</sup>) が乳がんと子宮内膜がんに対して保険適用があり、400~600 mg/日が使用されることが一般的であるが、化学療法や放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振の改善を目的とした適正な投与量や開始のタイミング、投与期間に関する根拠は不確実である。

したがって、本ガイドラインでは、化学療法、放射線治療が原因でないがん患者の食欲不振に対して、プロゲステロン製剤の投与を行うことを提案する。ただし、MPA は、保険適用でがん種が限られており、がん患者の食欲不振の改善を目的とした適正な使用方法が確立していないため、肺塞栓症の危険性に十分配慮して選択する必要がある。

(松尾直樹)

## 【文 献】

臨床疑問 10-1

- 1) Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3221-8
- 2) Bruera E, Moyano JR, Sala R, et al. Dexamethasone in addition to metoclopramide for chronic nausea in patients with advanced cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 381-8
- 3) Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1817-21
- 4) Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. The Methylprednisolone Female Preterminal Cancer Study Group. *Eur J*

Cancer Clin Oncol 1989; 25: 1823-9

- 5) Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. Cancer Treat Rep 1985; 69: 751-4
- 6) Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, et al. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. Cancer 1974; 33: 1607-9

#### 臨床疑問 10-2

- 7) Bruera E, Belzile M, Neumann C, et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2000; 19: 427-35
- 8) Wilson J, Plourde JY, Marshall D, et al. Long-term safety and clinical effectiveness of controlled-release metoclopramide in cancer-associated dyspepsia syndrome: a multicentre evaluation. J Palliat Care 2002; 18: 84-91
- 9) Nelson KA, Walsh TD. Metoclopramide in anorexia caused by cancer-associated dyspepsia syndrome (CADS). J Palliat Care 1993; 9: 14-8

#### 臨床疑問 10-3

- 10) Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, et al. Effect of rikkunshito, a Japanese herbal medicine, on gastrointestinal symptoms and ghrelin levels in gastric cancer patients after gastrectomy. Gastric Cancer 2013; 16: 167-74

#### 臨床疑問 10-4

- 11) 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 2006; 24: 3401-7
- 12) Barber MD, Ross JA, Voss AC, et al. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. Br J Cancer 1999; 81: 80-6
- 13) Dewey A, Baughan C, Dean T, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD004597
- 14) Bruera E, Strasser F, Palmer JL, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 2003; 21: 129-34
- 15) Jatoti A, Rowland K, Loprinzi CL, et al; North Central Cancer Treatment Group. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. J Clin Oncol 2004; 22: 2469-76

#### 臨床疑問 10-5

- 16) Chow PK, Machin D, Chen Y, et al; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. Randomised double-blind trial of megestrol acetate vs placebo in treatment-naïve advanced hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 2011; 105: 945-52
- 17) De Conno F, Martini C, Zecca E, et al. Megestrol acetate for anorexia in patients with far-advanced cancer: a double-blind controlled clinical trial. Eur J Cancer 1998; 34: 1705-9
- 18) Bruera E, Ernst S, Hagen N, et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomized, double-blind, crossover study. Cancer Prev Control 1998; 2: 74-8
- 19) Feliu J, González-Barón M, Berrocal A, et al. Usefulness of megestrol acetate in cancer cachexia and anorexia. A placebo-controlled study. Am J Clin Oncol 1992; 15: 436-40
- 20) 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 1990; 66: 1279-82

#### 【参考文献】

##### 臨床疑問 10-1

- 21) Matsuo N, Morita T, Iwase S. Physician-reported corticosteroid therapy practices in certified palliative care units in Japan: a nationwide survey. J Palliat Med 2012; 15: 1011-6; quiz 117-8
- 22) Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, et al. Predictors of responses to corticosteroids for anorexia

in advanced cancer patients: a multicenter prospective observational study. Support Care Cancer 2017; 25: 41-50

- 23) Hatano Y, Moroni M, Wilcock A, et al. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: the net immediate and short-term effects of dexamethasone for anorexia. BMJ Support Palliat Care 2016; 6: 331-7

#### 臨床疑問 10-5

- 24) Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. J Clin Oncol 1999; 17: 3299-306
- 25) Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013; (3): CD004310
- 26) Downer S, Joel S, Allbright A, et al. A double blind placebo controlled trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) in cancer cachexia. Br J Cancer 1993; 67: 1102-5
- 27) Simons JP, Aaronson NK, Vansteenkiste JF, et al. Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study. J Clin Oncol 1996; 14: 1077-84
- 28) Tominaga T, Abe O, Ohshima A, et al. Comparison of chemotherapy with or without medroxyprogesterone acetate for advanced or recurrent breast cancer. Eur J Cancer 1994; 30A: 959-64
- 29) Kornek GV, Schenk T, Ludwig H, et al. Placebo-controlled trial of medroxyprogesterone acetate in gastrointestinal malignancies and cachexia. Onkologie 1996; 19: 164-8