

原著

## 造血器悪性腫瘍患者の化学療法が栄養状態に及ぼす影響

石尾さゆり<sup>1)</sup> 小蔵要司<sup>2)</sup> 前田美穂<sup>2)</sup> 上田幹夫<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>恵寿金沢病院 臨床栄養課 <sup>2)</sup>恵寿総合病院 臨床栄養課 <sup>3)</sup>恵寿金沢病院 内科

### 【要約】

**目的：**造血器悪性腫瘍患者の化学療法が栄養状態に及ぼす影響を検討する。**方法：**対象は2015年7月～2016年6月に恵寿金沢病院に入院した造血器悪性腫瘍患者。化学療法後の体重変化，入院時と4週間後の栄養状態，エネルギー充足率，有害事象の有無を病種別に調査した。**結果：**解析対象は51名（年齢平均値69.0±13.5歳，男24/女27名）。全体の入院時のBody Mass Index（BMI）の平均値は22.3±3.4 kg/m<sup>2</sup>。入院4週間後の体重減少者の割合は，全体では40例で78.4%であった。病種別の体重減少者の割合は，悪性リンパ腫群（n=26）61.5%，急性白血病群（n=14）78.6%，多発性骨髄腫群（n=11）72.7%であった。下腿周囲長は，悪性リンパ腫群-0.9 cm<sup>\*</sup>，急性白血病群-0.6 cm<sup>\*</sup>，多発性骨髄腫群-1.0 cm（\*p<0.05，\*\*p<0.01）。エネルギー充足率は，悪性リンパ腫群61.5%，急性白血病群65.0%，多発性骨髄腫群62.1%。有害事象ありの割合は悪性リンパ腫群57.7%，急性白血病群64.3%，多発性骨髄腫群54.5%であった。**考察：**造血器悪性腫瘍患者は，化学療法の有害事象の影響でエネルギー充足率が低く，体重減少を生じていると考えられた。栄養状態の低下を防ぐ為，食事内容の工夫や経腸栄養・静脈栄養を用いた包括的な栄養療法の実施が重要である。

**Key Words：**造血器悪性腫瘍，栄養状態，体重減少

### 【はじめに】

がん患者には低栄養が多い<sup>1)</sup>。その原因は，がん自体の症状や化学療法の有害事象によって経口摂取量が低下したり，単なる経口摂取や静脈栄養，経腸栄養で克服できない病態であるがん悪液質に起因することもある<sup>1)</sup>。三木ら<sup>2)</sup>は，がん患者の30.0～85.0%に栄養障害のリスクを認めたと報告した。また，Cailletら<sup>3)</sup>は，がん患者の40.0%～91.6%に体重減少を認めたと報告した。さらにがん患者の体重減少に代表される栄養障害は，免疫力の低下<sup>4)</sup>，Quality of life（QOL）の低下を招き<sup>5)</sup>，感染症のリスクを増加させ<sup>6)</sup>，生命予後にも影響を及ぼすとされている<sup>7)</sup>。

造血器悪性腫瘍患者における栄養障害の報告もいくつか見られる。Mateusら<sup>8)</sup>は化学療法を受けた白血病・リンパ腫患者の34.0%に栄養障害を認めたと報告している。Xiaoら<sup>9)</sup>は化学療法を受けたリン

パ腫患者は平均して1.4 kg体重が減少したと報告している。しかしながら，造血器悪性腫瘍患者の栄養状態に関する報告は少ないのが現状である。

そこで今回，造血器悪性腫瘍患者の化学療法が栄養状態に及ぼす影響を検討した。

### 【方法】

#### 1. 研究デザイン

研究デザインは後ろ向きコホート研究。

#### 2. 対象

対象は2015年7月～2016年6月に恵寿金沢病院に入院した造血器悪性腫瘍患者。選択基準は，4週間以上入院し化学療法を受けた悪性リンパ腫（以下リンパ腫），急性白血病（以下白血病），多発性骨髄腫（以下骨髄腫）の患者とした。除外基準は入院中死亡，データが得られない症例とした。

#### 3. 調査項目

1) 病種

リンパ腫, 白血病, 骨髄腫の3群に分類した。

2) 栄養状態

入院時と4週間後の体重, 下腿周囲長, C反応性蛋白(CRP), 総蛋白質(TP)を栄養状態の指標とした。下腿周囲長の測定にはインサーテープ®を使用した。下腿部の最大周囲長を2回測定し, 1回目と2回目の測定値の差が0.5cm以内であるとき, その平均値を下腿周囲長とした<sup>10)</sup>。

3) 摂取エネルギー量

摂取エネルギー量は電子カルテの食事摂取記録をもとに算出した。提供した食事の含有エネルギー量をもとに, 主食と副食の平均摂取量から求めた。

4) エネルギー充足率

エネルギー充足率は1日の平均摂取エネルギー量を各症例の1日の必要エネルギー量で除して求めた。1日の必要エネルギー量は, 基礎エネルギー量に活動係数とストレス係数を乗じて求めた<sup>11)</sup>。基礎エネルギー量の算出はハリス・ベネディクト式<sup>12)</sup>を使用し, 活動係数(1.3~1.5), ストレス係数(1.1~1.3)を乗じて算出した<sup>11)</sup>。

5) 化学療法による有害事象の有無

経口摂取量に影響を及ぼすと考えられる有害事象として食欲不振, 味覚障害, 発熱, 口内炎, 嘔気嘔吐の有無を調査した。

4. 入院時と化学療法後の栄養状態の比較

解析対象を, リンパ腫, 白血病, 骨髄腫の3群に分類し, 入院時と4週間後の栄養状態を比較した。

5. 化学療法の有害事象が摂取エネルギー量に及ぼす影響

1日の摂取エネルギー量を有害事象の有無で分類し, それぞれの体重あたりの摂取エネルギー量を比較した。

6. 統計学的処理

測定値は平均値±標準偏差, 中央値(最小値-最大値)で表記した。統計処理は対応のあるt検定, ウィルコクソンの符号付順位検定, 対応のないt検定を用い, 有意水準は危険率5%未満とした。

7. 倫理的配慮

本研究にあたり, 個人を特定できない情報のみを対象とした。

【結果】

1. 解析対象と患者背景

2015年7月~2016年6月に造血器悪性腫瘍で入院した患者総数は114名。解析対象選択基準に適合したのは51例(男性24名, 女性27名)で, 平均年齢は69.0±13.5歳であった。化学療法の回数は初回30名, 複数回21名であった。病種別の割合はリンパ腫26例(51.0%), 白血病14例(27.5%), 骨髄腫11例(21.5%)であった。入院時の全体のBMIの平均値は22.3±3.4kg/m<sup>2</sup>であった(表1)。

表1 患者背景

	全体(n=51)	リンパ腫群(n=26)	白血病群(n=14)	骨髄腫群(n=11)
年齢(歳)	69.0±13.5	71.1±11.9	69.4±14.1	63.4±15.8
性別(男/女, n)	24/27	9/17	10/4	5/6
身長(cm)	157.2±10.1	154.3±10.7	158.6±10.1	162.4±5.7
体重(kg)	55.6±11.5	52.7±11.7	56.0±12.7	54.3±12.8
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.3±3.4	22.0±3.6	22.1±4.1	23.4±1.8
体重減少者の割合(%)	78.4	61.5	78.6	72.7
体重の減少率(%)	2.8	1.3	3.7	3.1
化学療法の回数(初回/複数回, n)	30/21	17/9	9/5	4/7

BMI: Body Mass Index

平均値 ± 標準偏差

2. 栄養状態の推移

1) 体重

入院時の体重 (kg) の平均値はリンパ腫群 52.7 ± 11.7, 白血病群 56.0 ± 12.7, 骨髄腫群 61.9 ± 6.6 であった。入院 4 週後の体重はリンパ腫群 51.8 ± 11.3, 白血病群 54.3 ± 12.8, 骨髄腫群 60.1 ± 6.4 であった。

入院 4 週後の体重減少者の割合は全体で 78.4% であった。病種別の体重減少者の割合はリンパ腫群 61.5%, 白血病群 78.6%, 骨髄腫群 72.7% であった。体重の減少率は全体で 2.8%, リンパ腫群 1.3%, 白血病群 3.7%, 骨髄腫群 3.1% であった (表 1)。

各病種の入院時と 4 週後の比較では, 全ての病種で体重に有意な減少が認められた。(リンパ腫群, 骨髄腫群 p < 0.05, 白血病群 p < 0.01) (表 2)。

2) 下腿周囲長

入院時の下腿周囲長 (cm) の平均値はリンパ腫群 31.9 ± 3.1, 白血病群 31.5 ± 3.6, 骨髄腫群 33.3 ± 1.9 であった。入院 4 週後の下腿周囲長はリンパ腫群 31.0 ± 2.6, 白血病群 30.9 ± 3.4, 骨髄腫群 32.3 ± 3.0 であった。各病種の入院時と 4 週後の比較では, リンパ腫群と白血病群で下腿周囲長に有意な低下が認められた (リンパ腫群 p < 0.01, 白血病群 p < 0.05) (表 2)。

3) CRP

入院時の CRP (mg/dL) の中央値はリンパ腫群 0.4,

白血病群 0.7, 骨髄腫群 0.0 であった。入院 4 週後の CRP は, リンパ腫群 0.3, 白血病群 0.8, 骨髄腫群 0.1 であった。各病種の入院時と 4 週後の比較では, 有意差は認められなかった (表 2)。

4) TP

入院時の TP (g/dL) の平均値と中央値はリンパ腫群 6.0 ± 0.6, 白血病群 7.1 ± 0.6, 骨髄腫群 6.4 であった。入院 4 週後の TP は, リンパ腫群 5.9 ± 0.5, 白血病群 6.3 ± 0.5, 骨髄腫群 5.8 であった。各病種の入院時と 4 週後の比較では, 全ての病種で TP に有意な低下が認められた (p < 0.01) (表 2)。

3. 体重あたりの摂取エネルギー量

体重あたりの摂取エネルギー量 (kcal/日) の平均値はリンパ腫群 22.5 ± 8.6, 白血病群 24.3 ± 8.4, 骨髄腫群 22.0 ± 8.4 であった (表 2)。

4. エネルギー充足率

入院から 4 週間のエネルギー充足率は, リンパ腫群 61.5%, 白血病群 65.0%, 骨髄腫群 62.1% であった (表 2)。

5. 化学療法による有害事象の有無

有害事象ありの割合は, リンパ腫群 57.7%, 白血病群 64.3%, 骨髄腫群 54.5% であった。食事に関する有害事象の内訳は, リンパ腫群では食欲不振 38.0%, 味覚障害 12.0%, 嘔気・嘔吐 30.8%, 白血病群では食欲不振 42.9%, 発熱 21.4%, 嘔気・嘔吐

表 2 病種別の栄養状態の推移と摂取エネルギー量

	全体(n=51)			リンパ腫群(n=26)			白血病群(n=14)			骨髄腫群(n=11)		
	入院時	4週後	p値	入院時	4週後	p値	入院時	4週後	p値	入院時	4週後	p値
体重 (kg) <sup>a</sup>	55.6 ± 11.5	54.3 ± 11.2	<0.01 <sup>c</sup>	52.7 ± 11.7	51.8 ± 11.3	<0.05 <sup>c</sup>	56.0 ± 12.7	54.3 ± 12.8	<0.01 <sup>c</sup>	61.9 ± 6.6	60.1 ± 6.4	<0.05 <sup>c</sup>
下腿周囲長 (cm) <sup>a</sup>	32.1 ± 3.0	31.2 ± 2.9	<0.01 <sup>c</sup>	31.9 ± 3.1	31.0 ± 2.6	<0.01 <sup>c</sup>	31.5 ± 3.6	30.9 ± 3.4	<0.05 <sup>c</sup>	33.3 ± 1.9	32.3 ± 3.0	NS <sup>c</sup>
CRP (mg/dL) <sup>b</sup>	0.4 (0.0-25.2)	0.3 (0.0-11.0)	NS <sup>d</sup>	0.4 (0.0-9.7)	0.3 (0.0-5.0)	NS <sup>d</sup>	0.7 (0.1-25.2)	0.8 (0.1-11.0)	NS <sup>d</sup>	0 (0.0-10.1)	0.1 (0.0-4.8)	NS <sup>d</sup>
TP (g/dL) <sup>b</sup>	6.9 (5.3-10.2)	6.0 (4.6-8.4)	<0.01 <sup>d</sup>	6.0 ± 0.6	5.9 ± 0.5	<0.01 <sup>c</sup>	7.1 ± 0.6	6.3 ± 0.5	<0.01 <sup>c</sup>	6.4 (5.4-10.2)	5.8 (4.8-8.1)	<0.01 <sup>d</sup>
1日あたりの摂取エネルギー量 (kcal) <sup>a</sup>	1252 ± 459			1157 ± 420			1323 ± 424			1389 ± 572		
体重あたりの摂取エネルギー量 (kcal) <sup>a</sup>	22.9 ± 8.4			22.5 ± 8.6			24.3 ± 8.4			22.0 ± 8.4		
入院中のエネルギー充足率 (%)	62.6			61.5			65.0			62.1		

体重, 下腿周囲長, CRP, TPは入院時と4週間後を比較した  
CRP: C反応性蛋白  
TP: 総蛋白  
NS: Not Significant

a: 平均値 ± 標準偏差  
b: 中央値 (最小値-最大値)  
c: 対応のあるt検定  
d: ウィルコクソンの符号付順位検定

21.4%，骨髄腫群では食欲不振 18.2%，味覚障害 27.3%，嘔気・嘔吐 36.4%であった（表 3）。

6. 有害事象の有無別の体重あたり摂取エネルギー量

有害事象の有無別の体重あたり摂取エネルギー量（kcal/日）の平均値については、リンパ腫群では有害事象あり 17.2±6.6，有害事象なし 28.2±7.0。白血病群では有害事象あり 20.6±5.4，有害事象なし 31.5±8.3。骨髄腫群では有害事象あり 14.9±6.5，有害事象なし 28.1±3.8 であった。全病種で有害事象あり群は有害事象なし群に比べて体重あたりの摂取エネルギー量が少なく有意差が認められた（p<0.01 または p<0.05）（表 3）。

【考察】

化学療法を受けた患者の 78.4%に体重減少が認められた。解析対象全体の入院時 BMI は 22.3±3.4 kg/m<sup>2</sup>で理想値であり、体重の減少は栄養状態の低下を示唆している。Caillet ら<sup>3)</sup>は、がん患者の 40.0%～91.6%に体重減少を認めたと報告している。本研究においても、リンパ腫群 61.5%，白血病群 78.6%，骨髄腫群 72.7%に体重減少を認め、先行研究を支持した。がん患者における体重減少の原因は大きく 3 つに分けられる。一つ目はがん固有の病態による栄養障害，二つ目はがん治療による医原性栄養障害，三つ目はがん悪液質である<sup>13)</sup>。本研究における体重

減少の原因は、3 つの複合的要因によると考えられた。医原性の栄養障害とは、化学療法による悪心・食欲低下，放射線治療による摂食困難・食欲低下，消化管大量切除による消化吸収不全，オピオイドによる便秘・食欲低下などである<sup>13)</sup>。本研究では、化学療法による有害事象を 54.5～64.3%に認め、エネルギー充足率は 61.5～65.0%と不足していた。がん治療による医原性栄養障害の影響もあると考えられた。

また化学療法の期間中は、長時間に及ぶ点滴管理や無菌管理により身体的活動量が大きく低下すると予想される。身体的活動量の低下は、食欲低下と、摂取エネルギー量減少につながる。さらに身体的活動量の低下が長期に及ぶと、廃用性の筋萎縮によって骨格筋量が減少して体重が減少することも考えられる。これらの要因が重なり体重減少が生じたと考えられた。

有害事象あり群は、有害事象なし群と比較して摂取エネルギー量が有意に少なかった。がん患者は味覚・嗅覚異常，化学療法や放射線療法の副作用としての嘔気，嘔吐や，口内炎，食道炎などによる嚥下障害，消化管粘膜障害による消化吸収機能低下などで、十分なエネルギー摂取は困難である<sup>1)</sup>。Gravanis ら<sup>14)</sup>は、リンパ腫の化学療法による有害事象は、食欲不振 11%，発熱 31%，嘔気 41%に生じ、Zebernigg ら<sup>15)</sup>は肺がん，大腸がん，膵がんでは、味覚障害は

表 3 有害事象の割合と摂取エネルギー量の比較

	全体(n=51)			リンパ腫群(n=26)			白血病群(n=14)			骨髄腫群(n=11)		
	あり	なし	p値	あり	なし	p値	あり	なし	p値	あり	なし	p値
有害事象の有無(%)	58.8	41.2		57.7	42.3		64.3	35.7		54.5	45.5	
有害事象の内訳(%)												
食欲不振	35.3	64.7		38.0	62.0		42.9	57.1		18.2	81.8	
味覚障害	11.8	88.2		12.0	88.0		0	100		27.3	72.7	
発熱	5.9	94.1		0	100		21.4	78.6		0	100	
口内炎	0	100		0	100		0	100		0	100	
嘔気・嘔吐	29.4	70.6		30.8	69.2		21.4	78.6		36.4	63.6	
1日あたりの摂取エネルギー量(kcal)	953±318	1589±346	<0.01	900±336	1413±333	<0.01	1076±239	1768±292	<0.01	869±390	1822±194	<0.01
体重あたりの摂取エネルギー量(kcal)	17.9±6.3	28.9±6.5	<0.01	17.2±6.6	28.2±7.0	<0.01	20.6±5.4	31.5±8.3	<0.05	14.9±6.5	28.1±3.8	<0.01

平均値±標準偏差  
対応のないt検定

69.9%に生じると報告している。本研究では、食欲不振 18.2~42.9%, 味覚障害 12.0~27.3%, 発熱 21.4%, 嘔気嘔吐 21.4~36.4%に認められ、有害事象あり群は有害事象なし群と比較して体重あたりの摂取エネルギー量が有意に少なかった。化学療法による食欲不振や味覚障害は、食事摂取量に与える影響が大きい。化学療法は繰り返し行うため、予測性嘔気が発生する場合もあると考えられる。長期療養による精神的な要因も食事摂取量に関与すると考えられる。治療継続を目的として体重を維持するためには、適切なエネルギーの充足が必要である。

化学療法の有害事象に伴う摂取エネルギー量の低下は、体重減少や体力低下に影響する。がん患者に低栄養を認めた場合、免疫力と QOL の低下を招き<sup>4,5)</sup>、感染症のリスクが増加し<sup>6)</sup>、生存期間が悪化する<sup>7)</sup>。体重減少を認めた場合、治療の完遂が困難であることも報告されており<sup>9)</sup>、体重を維持することは治療の継続と予後向上につながる可能性がある。化学療法による食に関する有害事象が認められる場合、さっぱりしたのど越しのよい食事や、食欲を刺激するような味のしっかり付いた食事の提供、一時的な静脈栄養・経腸栄養など経口摂取以外の栄養療法の実施が必要と思われる。

本研究の限界は、全体のサンプル数が少なく病種ごとの症例数が異なっていることである。特に骨髄腫の症例数が少なかった。また、4週間の入院期間のみの検討であったため、入院前と入院後の栄養状態の推移を観察することができなかった。今後は症例数の増加と長期の経過を含めた調査を行う必要がある。

本研究において、化学療法を受けた患者の 78.4%に体重減少が認められ、有害事象あり群は、有害事象なし群と比較して摂取エネルギー量が著明に少なかった。化学療法により有害事象を抱える患者には、摂取エネルギーが減らないように工夫や配慮を施した食事提供が必要である。

### 【結語】

造血器悪性腫瘍患者の化学療法が栄養状態に関する影響について報告した。本研究では化学療法を受

けた患者には体重減少が認められ、有害事象の影響で摂取エネルギー量が不足することが明らかになった。体重の減少を防ぐためには、栄養障害を念頭に置いた栄養管理が必要と思われる。

### 【文献】

- 1) 濱口哲也, 三木誓雄: がん患者の代謝と栄養. 日静脈経腸栄養学会誌 30: 911 - 916, 2015
- 2) 三木誓雄, 寺邊政宏, 森本雄貴, 他: がん免疫栄養療法. 日静脈経腸栄養学会誌 28: 597 - 602, 2013
- 3) Martelli M, Ferreri AJ, Johnson P: Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 68: 256-263, 2008
- 4) Cohen S, Danzaki K, MacIver NJ: Nutritional effects on T-cell immunometabolism. Eur J Immunol doi: 10. 1002/eji. 201646423, 2017
- 5) Girke J, Seipt C, Markowski A, et al: Quality of life and nutrition condition of patients improve under home parenteral nutrition: An exploratory study. Nutr Clin Pract 31: 659 - 665, 2016
- 6) 平本淳: 高齢患者の感染症発症の要因と対策について. Frontiers in Gastroenterology 14: 263-270, 2009
- 7) Umegaki H, Asai A, Kanda S, et al: Factors associated with unexpected admissions and mortality among low-functioning older patients receiving home medical care. Geriatr Gerontol Int doi:10. 1111/ggi. 12943, 2017
- 8) Mateus C, Cacheux W, Lemarié E, et al: Relationship between performance status and malnutrition in non-selected cancer patients: A nation-wide one-day survey. J Clin Oncol 25 Suppl: 9126-9128, 2007
- 9) Xiao DY, Luo S, O'Brian K, et al: Weight change trends and overall survival in United States veterans with follicular lymphoma treated with chemotherapy. Leuk Lymphoma 58: 851-858, 2017
- 10) 青柳清治, 有澤正子: 計測器具と測定方法. 栄養評価と治療 19 (suppl.): 12-19, 2002

- 11) 一般社団法人日本病態栄養学会 (編) : 栄養必要量の算出 認定 病態栄養専門師のための病態栄養ガイドブック. 改訂第4版, 2013, 50 - 51, メディカルレビュー社, 大阪
- 12) Harris JA, Benedict FG : A biometric study of human basal metabolism . Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 4:370 - 373, 1919
- 13) 片山寛次 : がん悪液質の病態と管理. 日静脈経腸栄会誌 30 : 917 - 922, 2015
- 14) Gravanis I, Tzogani K, van Hennik P, et al : The European medicines agency review of brentuximab vedotin ( Adcetris ) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma : summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. The Oncologist 21 : 102 - 109, 2016
- 15) Zebernigg A, Gamper E, Giesinger JM, et al : Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy : A neglected side effect? The Oncologist 15 : 913 - 920, 2010