

—論 説—

がん医療と緩和ケア (7)

終末期がん患者における輸液治療の現状と QOL 指標

杉山 未緒 伊勢 雄也 片山 志郎

日本医科大学付属病院薬剤部

Recent Reports on Fluid Therapy for Terminally Ill Cancer Patients and Indicators of Quality of Life

Mio Sugiyama, Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Terminal cancer patients gradually reduce their oral intake, which can lead to cachexia and metabolic abnormalities. According to Japanese Society of Palliative Medicine guidelines, patients should reduce their fluid intake from one month before projected death. The effectiveness of fluid therapy in these patients should be evaluated by assessing their quality of life (QOL), and not only on the basis of physical symptoms. However, no specific QOL indicators are set out in the guidelines. We have reviewed recent reports on fluid therapy in terminally ill cancer patient in an attempt to identify appropriate indicators of QOL in palliative medicine.

(日本医科大学医学会雑誌 2015; 11: 145-150)

Key words: terminally ill, cancer, fluid therapy, quality of life, guidelines

はじめに

がん患者は、終末期が近づくとつれて経口摂取量が減少する。その原因として、腸閉塞、腹水や胸水や浮腫などの水分貯留症状、代謝の変化、抗がん治療などが挙げられる。経口摂取ができない場合の脱水や電解質の補正、栄養補給の投与経路として、上記のような腹部症状がある場合は経管投与ができないため、経静脈投与を行うことが多い。

終末期輸液治療のガイドライン¹⁾(以下、ガイドライン)では、生命予後1カ月程度前から、輸液量を減量することを推奨している。各症状を有する場合の輸液量を生命予後別に推奨しており、腹水、胸水、浮腫

などの水分貯留症状が起こった場合には、減量することを強く推奨している。

近年、がん悪液質の病態が注目されており、終末期に必要なエネルギー量が大きく変わる時期があることがわかってきた。このことから、終末期の輸液制限の必要性が重要となってくる。

輸液治療は症状を見ながら調節するのが基本であるが、ガイドラインの効果の指標は、「生命の質・死の過程/死の質 (Quality of Life : QOL/dying, and death)」とされている。輸液を QOL で評価した研究はあるものの、具体的に何をを用いるべきかガイドラインには特に明記されていない。

そこで本稿では、最近の報告をもとに、QOL を重視した終末期輸液治療について解説する。

Correspondence to Mio Sugiyama, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: miosugi@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

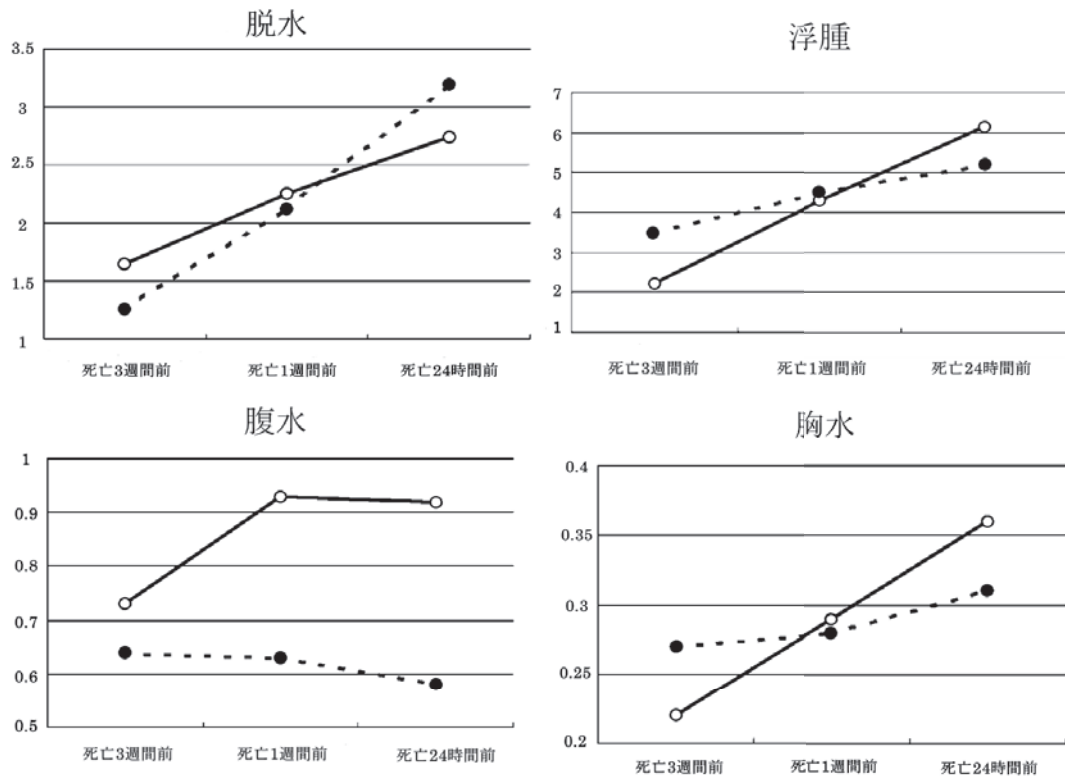


図1 輸液による脱水と水分貯留症状（浮腫，腹水，胸水）への影響。（文献2より一部改変）
 白丸は輸液 1000 mL/日以上群（n = 59），黒丸は輸液少量投与群（n = 167）

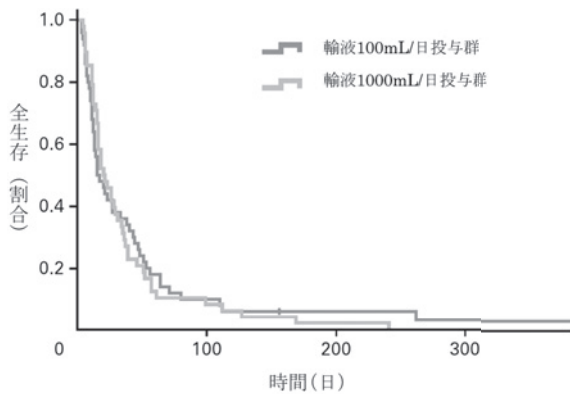


図2 輸液量別全生存率（文献6より一部改変）
 生存期間中央値は、輸液 1000 mL/日群（金）で21日間（13～29日間）であった。輸液 100 mL/日群（青）では15日間（12～18日間）であった。ログランク検定（P値 = 0.83）

がん終末期輸液治療の報告

2014年の終末期輸液とQOLに関するコクランレビュー²では、エビデンスの高い研究は、RCTが3報、前向き比較試験は3報にとどまっている。終末期の輸液治療の研究が難しい理由として、脱水が出現、経口摂取が低下した頃には、すでに精神症状が発現しており、参加の同意をとることが困難であるためと云える²。

レビューの中で、輸液と症状の関係が認められた研究を示す。腹膜転移のあるがん患者の症状と輸液量との関係を示した死亡前3週間以上の前向き観察研究³⁴では、輸液 1,000 mL/日以上群と少量投与群の比較が行われた。結果として、脱水症状の悪化の割合が輸液少量投与群でより高く、浮腫、腹水などの水分貯留症状のスコアの悪化の割合は、輸液 1,000 mL/日以上群でより高かった（図1）。また、精神症状は2群間で差は認められなかった。また、脱水を伴った水分貯留³、つまり等張性脱水を生じている患者が多かった。この脱水は、口渇感がない分苦痛を感じることは少なく、終末期がん患者によく起こるとされている。しかし、この文献での脱水の評価は口腔粘膜、腋窩の湿気、目のくぼみ、検査値であった。終末期輸液治療の評価を行う際は、等張性脱水と口渇を引き起こす高張性脱水の区別をする必要があると考えられる。

次に、エビデンスは高いが、輸液と症状、QOLとの関係が認められなかった研究を示す。輸液と症状、QOLに関して評価を行った多施設 Randomized Controlled Trial (RCT)⁵では、生理食塩液 1,000 mL/日投与群と 100 mL/日投与群において比較を行ったが、4つの脱水症状、せん妄スコア、QOL、全生存期間（図2）のいずれの項目においても2群間の差は認

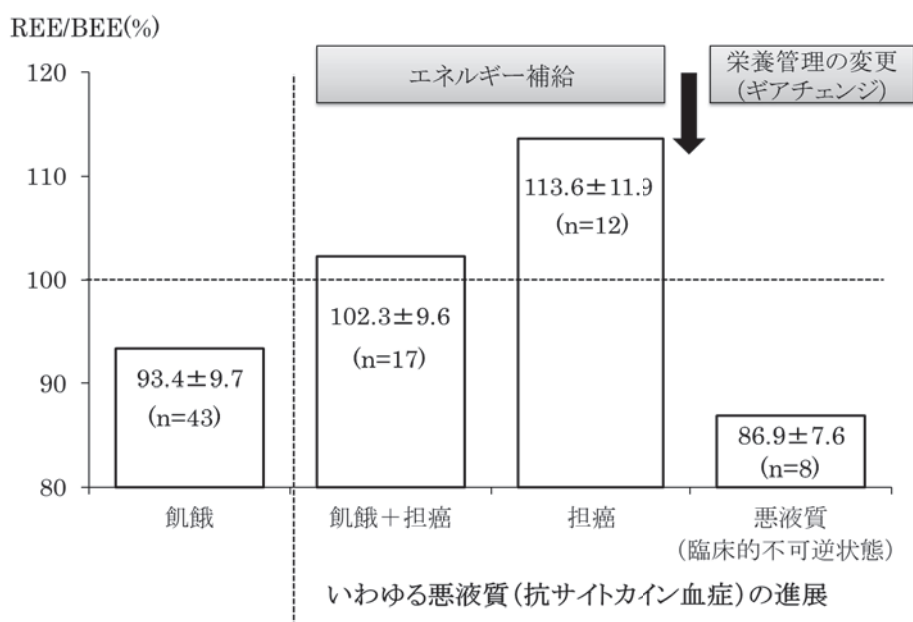


図3 エネルギー消費量と癌の進展 (文献9を引用)

められなかった。

ガイドラインにはエビデンスレベルの高い推奨項目は少なく、今後の更なる検証が求められる。

輸液療法とがん悪液質

終末期がん患者には、浮腫などの水分貯留症状や栄養不良が出現していることが多く、これらは悪液質が関わっていると考えられている。European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) のがん悪液質のガイドライン⁶では、がん悪液質とは、従来の栄養サポートで改善することは困難で、進行性の機能障害をもたらし、(脂肪組織の減少の有無に関わらず)著しい筋組織の減少を特徴とする複合的な代謝障害症候群である、としている。また、前悪液質、悪液質、不可逆的悪液質の三段階ステージの概念を定義し、前悪液質の段階から栄養サポートを行うことを推奨している。

悪液質の治療の一つとしてアミノ酸が注目されている。中でも分岐鎖アミノ酸は代謝効果に関与しており、体重減少の抑制、筋肉の機能改善および骨格筋重量の著しい増加を引き起こすことが期待されている⁷。また、早期の介入により、治療成功の機会が増えるとしている⁸。

がん患者に対するアミノ酸静脈栄養についてのレビュー⁹では、蛋白質が枯渇した患者には、通常の Total Parenteral Nutrition (TPN) よりも多い 1.8~2.0 g/kg/日の蛋白質、少なくとも 0.6 g/kg/日の分岐鎖アミノ

酸、少なくとも 1.25~1.7 g/kg/日の必須アミノ酸が投与されるべきと結論づけた。

ガイドラインでは、旧版のガイドライン¹⁰と比較し、アミノ酸の推奨用量の記載が加わっているが、その根拠に関する記載はない。終末期輸液治療に関するコクランレビュー²でのエビデンスの高い6つの研究では、投与された輸液の内容は食塩液、ブドウ糖、ブドウ糖加食塩液、ヒアルロン酸、特記なしであった。今後はアミノ酸の配合に配慮した輸液の研究が望まれる。

終末期がん患者であっても、前悪液質、悪液質の段階では基本的には一般の患者に対する栄養管理と同じである。しかし、不可逆的悪液質の段階では、代謝動態の変化が起こり、その結果必要エネルギー量が少なく(図3)、5~15 g/kg/日であるとしている¹¹。また、水分投与量もおよそ 20 mL/kg/日で良いとしている。不可逆的悪液質は栄養治療に反応しない段階であり、不快な症状を悪化させ、QOLを悪化させるため、生命予後の延長を目的とした輸液を行わないことが望まれる。

終末期がん患者の栄養評価のための QOL ツール

終末期になると多くの患者で苦痛症状が出現するため、症状だけでなく QOL の評価も必要となる。

ガイドラインでは、輸液治療の効果の指標を QOL としているが、具体的な QOL ツールに関しては記載がない。現在明確な指標はないが、緩和医療において

表1 緩和医療のQOL測定ツール

質問票	質問数	日本語版	日本人への信頼性と妥当性/評価者	評価	項目
EORTC QLQ-C30	30	あり	あり/患者本人	QOL	5つの機能的な領域（身体的、役割、認知的、心理的、社会的） 3つの症状スケール（倦怠感、疼痛、悪心嘔吐） 1つの症状（息切れ、食欲不振、睡眠障害、便秘、下痢）、病気の経済的影響 2つの全体的な項目（健康、総合的QoL）
MQOL	20	あり	あり/患者本人	QOL	5つの領域：身体的幸福、身体的症状、心理的、実存的とサポート 1つの項目：総合的QoL
STAS-J (J:日本語版)	9	あり	あり/医療者	代理評価型QOL	4つの領域：身体的症状（2項目）、患者の不安・病状認識（2項目）、家族の不安・病状認識（2項目）、コミュニケーション（3項目）

- ・ European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 questionnaire (EORTC QLQ-30) [http://www.csp.or.jp/cspor/seminar/text/1/1crc_shimozuma_sub.pdf],
- ・ McGill Quality of Life Questionnaire (MQOL) [<http://plaza.umin.ac.jp/~pcpkg/mqol/mqol.pdf>],
- ・ Support Team Assessment Schedule (STAS-J) [<http://plaza.umin.ac.jp/stas/stas-j.pdf>]
- ・ STAS-J 症状版 [<http://plaza.umin.ac.jp/stas/stas-j-s.pdf>]

広く用いられている QOL ツールを用いて問題ないと考える。緩和医療における QOL 測定ツールを示す(表1)。

European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 questionnaire¹² (EORTC QLQ-30) は、世界で最も頻用されているがん領域の QOL 質問票である。McGill Quality of Life Questionnaire¹³ (MQOL) は、身体面だけでなく、スピリチュアルな側面を含んだ数少ない QOL 評価ツールである。これらはいずれも患者本人が評価を行う。一方、Support Team Assessment Schedule¹⁴ (STAS) は代理評価尺度であり、医療従事者が評価することができる。日本語版の Japanese version STAS¹⁵ (STAS-J) には、症状を詳細に評価できる STAS-J 症状版がある。

上記3つの QOL ツールはいずれも本邦での信頼性、妥当性が証明されている。

がん終末期においては、症状が悪化し患者自身で評価することが難しいため、患者本人のみでなく、医療従事者、患者家族が同時に評価を行えることは非常に有用である。本来、QOL は患者本人が評価するものであるが、症状を詳細に評価でき、意思疎通が難しくなるような死亡直前まで評価を行うことができる STAS-J は終末期輸液治療の QOL ツールに適していると考えられる。

終末期輸液療法の現状と QOL 評価に関する 後ろ向き調査

後ろ向き調査や意思疎通できない患者にも用いることができる評価ツールとして、Palliative Performance Scale (PPS) と Palliative Prognostic Index (PPI) が挙げられる。PPS は 1996 年に Anderson らによって考案された緩和ケアにおける身体的状況測定ツールである¹⁶。測定項目は起居、活動と症状、Activities of Daily Living (ADL)、経口摂取、意識レベルの 5 項目で構成される。100% を最大値とし、悪化するにつれ 10% ずつ下がり、0% を最小値とする。PPI は、1999 年に森田らによって考案された終末期の予後予測のツールである¹⁷。PPS (起居、活動と症状、ADL、経口摂取、意識レベル) に加えて摂食割合や客観的症狀 (浮腫、安静時呼吸困難、せん妄) に基づいて合計点数 (0~15) を算出し、点数が高いほど予後が悪いことを意味する。PPS と PPI は QOL に影響すると考えられる全身状態や症状などの評価項目が含まれている。

筆者らは、終末期がん患者を対象に、輸液治療の現状および PPS ならびに PPI の経時変化について調査を行った¹⁸。

輸液 1 日総投与量 >1,500 mL (H 群), 1,000 mL ~ 1,500 mL (M 群), <1,000 mL 群 (L 群) の 3 群で PPS, PPI の推移の比較を行ったところ、死亡 28 日目の H 群の PPS, PPI は L 群と比較して有意に悪化してい

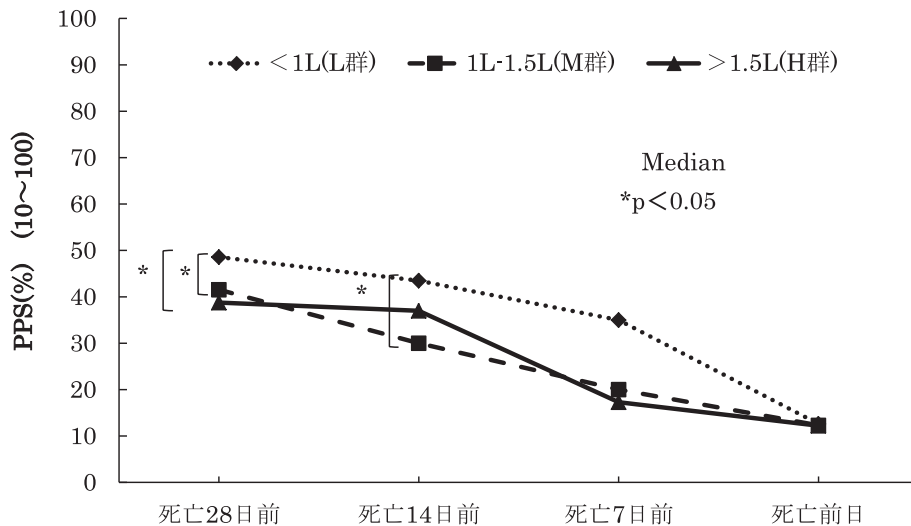


図4 (i) Palliative Performance Scale (PPS) の中央値 (%) の推移 (文献 18)

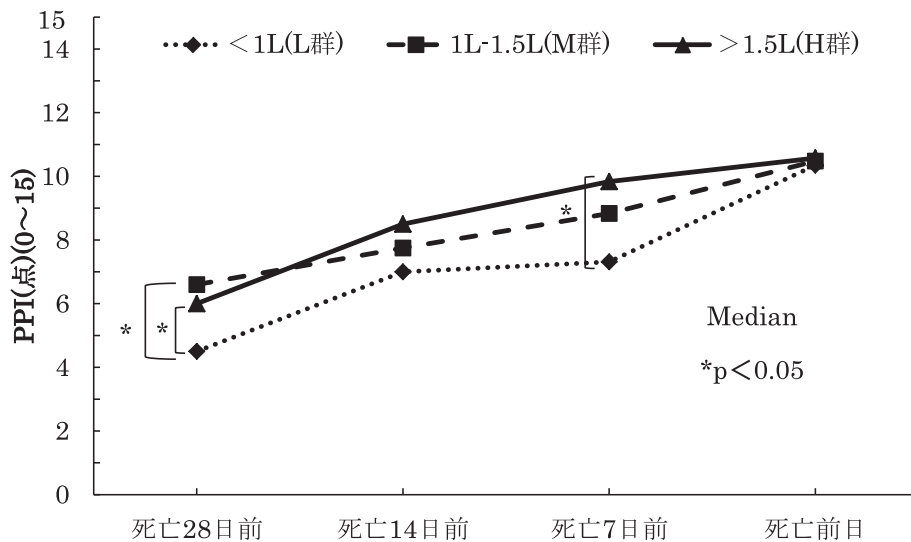


図4 (ii) Palliative Prognostic Index (PPI) の中央値の推移 (文献 18)

た (図 4i, 4ii). よって, PPS と PPI は死亡 1 カ月程度前では輸液量と関係することが分かった.

しかし, PPS は経口摂取量の減少が項目として含まれており, 全身状態が悪化するような症例であったため, 輸液が多く投与された可能性は否定できない. 一方, PPI は項目に浮腫, 安静時呼吸苦が含まれており, 輸液による副作用と考えることができる.

本来, PPS は全身状態, PPI は生命予後を評価するものであり, 直接 QOL には結びついていないとは言えない. しかし, 症状と QOL は関係があると考えられるため, QOL スコアと PPS, PPI が相関を示すものであると証明できれば, QOL の変動を示唆する簡易な評価ツールとして活用できると考える.

おわりに

終末期輸液治療のエビデンスは十分ではない. しかし, 悪液質による代謝の変化が解明されてきており, 輸液減量の時期や, 輸液内容の選択を行う助けになると考えられる. また, 輸液治療においては, 身体症状が少なからず QOL に影響を及ぼしていると思われるため, 症状と QOL が同時に評価できるツールが望ましいと考える.

依然として, 終末期において症状を悪化させるほどの不必要な輸液が投与されることがあり, 終末期の輸液療法が広く認知されていくことが望まれる.

文 献

1. 日本緩和医療学会：終末期がん患者の輸液治療に関するガイドライン(第2版). 金原出版, 2013. Online : [<http://www.jspm.ne.jp/guidelines/glhyd/2013/pdf/glhyd2013.pdf>]
2. Good P, Richard R, Syrmiss W, Jenkins-Marsh S, Stephens J: Medically assisted hydration for adult palliative care patients (Review). *The Cochrane Collaboration* 2014; 1-27.
3. Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, et al.: Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. *Ann Oncol* 2005; 16: 640-647.
4. Nakajima N, Hata Y, Kusumoto K: A Clinical Study on the Influence of Hydration Volume on the Signs of Terminally Ill Cancer Patients with Abdominal Malignancies. *J Palliat Med* 2013; 16: 185-189.
5. Bruera E, Hui D, Dalal S, et al.: Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 21: 111-118.
6. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al.: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-495.
7. Mantovani G, Madeddu C: Cancer cachexia: medical management. *Support Care Cancer* 2010; 18: 1-9.
8. Chevalier S, Winter A: Do patients with advanced cancer have any potential for protein anabolism in response to amino acid therapy? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 213-218.
9. Bozzetti F, Bozzetti V: Is the intravenous supplementation of amino acid to cancer patients adequate? A critical appraisal of literature. *Clin Nutr* 2013; 32: 142-146.
10. 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(第1版). 日本緩和医療学会, online(2007) [<http://www.jspm.ne.jp/guidelines/glhyd/glhyd01.pdf>]
11. 伊藤彰博, 東口高志, 森 直治ほか：緩和医療における栄養療法. *静脈経腸栄養* 2013; 28: 603-608.
12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30; a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-376.
13. Cohen SR, Mount BM, Strobel MG, et al.: The McGill Quality of Life Questionnaire; a measure of quality of life appropriate for people with advanced disease. A preliminary study of validity and acceptability. *J Palliat Med* 1995; 9: 207-219.
14. Higginson I, McCarthy M: Validity of the support team assessment schedule; Do staffs' rating reflect those made by patients or their families? *J Palliat Med* 1993; 7: 219-228.
15. Miyashita M, Matoba K, Sasahara T: Reliability and Validity of Japanese version STAS (STAS-J). *Palliat Support Care* 1994; 2: 379-384.
16. Anderson F, Downing GM, Hill J, Casorso L, Lerch N: Palliative Performance Scale (PPS); a new tool. *J Palliat Care* 1996; 12: 5-11.
17. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S: The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 1999; 7: 128-133.
18. 杉山未緒, 和田紀子, 樋口比登実ほか：終末期がん患者における輸液治療の質的評価. *日本緩和医療薬学雑誌* 2014; 7: 29-35.

(受付：2015年1月8日)

(受理：2015年6月4日)