

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23045

研究課題名（和文）カヘキシア発症メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the Mechanism of Cachexia

研究代表者

板井 俊介（Itai, Shunsuke）

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：40878401

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：緩和医療における重点課題としてカヘキシアが挙げられ、これは栄養失調により衰弱した状態である。我々はカヘキシアに関する評価項目や診断マーカーの確立、原因解明を目指している。本研究では、カヘキシアの原因の一つである栄養摂取不足の観点から研究を行った。

栄養に関連する項目に焦点を当て調べたところ、栄養摂取に必要な摂食嚥下には呼吸、咀嚼、姿勢が重要な因子であることを解明した。また食事摂取時のSpO2濃度と嚥下の状態、頸部周囲長と食事摂取状態、体重減少と栄養状態に関連性があることもわかってきた。これらから、今回の調査項目は栄養不良の状態と関連があり、カヘキシアを惹起する一因である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

WHOが公表する緩和医療の重点課題には、うつ、疼痛、カヘキシアが挙げられる。カヘキシア以外に関しては、その治療法や評価方法等がある程度確立している一方で、カヘキシアに関してはあまり研究が進んでいない。すでに超高齢化社会である本邦では、今後カヘキシアの状態となる人が増加することが見込まれるため、その対応や予測・予防手段を確立することが重要である。本研究は、カヘキシア状態である栄養不足自体の予測や評価、診断の一助となりうる項目をいくつか見出した。その点で、学術的および社会的にもその意義は大きいと考えられる。今後エビデンスを蓄積し、予防や予測、治療法を確立していくことが望まれる。

研究成果の概要（英文）： One of the priority in palliative medicine is cachexia, which is a debilitating condition caused by malnutrition. We mainly research to establish and elucidate the endpoints, diagnostic markers and mechanism for cachexia. In this study, we investigated inadequate nutritional intake, which is one of the causes of cachexia.

We focused on items related to nutrition. Through the study, we found that breathing, chewing, and posture are important factors in feeding and swallowing, which are necessary for nutritional intake. In addition, we also found that there some relationships between SpO2 concentration and swallowing status during food intake, neck circumference and food intake status, and weight loss and nutritional status. Consequently, these results indicate that these factors contribute to malnutrition and would be indicators for cachexia.

研究分野：口腔外科

キーワード：カヘキシア 低栄養 栄養不足 摂食嚥下 体重減少

## 1. 研究開始当初の背景

緩和医療における重点課題として疼痛、うつ、カヘキシア(悪液質)が挙げられている(EPCRC guidelines 2015)。中でもカヘキシアは栄養失調により衰弱した状態であり、食欲不振と脂肪組織及び骨格筋量の進行性減少を伴う多因子性の症候群で、がん患者の 50～80%に発症するとされている。カヘキシアに対し、中には輸液による栄養補充や炎症に対しするステロイド、食欲改善目的のグレリン投与など(Del Fabbro, et al Oncologist 2015)が治療法として挙げられるが、未だに十分なエビデンスや効果があるとは言えないのが現状であり、その発生機序や病態生理など未知な部分が多い。

一方で、最近になってようやく、種々の炎症性サイトカインが関与した炎症性反応の一種であると考えられるようになってきた(Arends J, et al. Clin Nutr. 2017)。これら炎症が誘引となり骨格筋の減少や肝代謝の変化、脂肪の非効率な消費、食欲抑制が惹起され、多様な症状を呈する。またこの炎症はがんを発端としたものが多く、それに加えてがん、あるいはがん治療による有害事象によって、嚥下機能の障害といった器質的要因も重なり、さらに食べられない状態が続いて栄養失調となる。こうした栄養失調が進行すると栄養投与を行っても有効に利用されない、不可逆的な栄養不良の状態となり死をもたらす。すなわち、カヘキシアの進展が少ない段階で栄養サポートを行うことが重要であり、そのためにはカヘキシアの早期診断や早期対応が必要となってくる。そこで、今後も罹患者の増加が見込まれるカヘキシアの本態の一つである”食べられない(栄養失調)”に対し、口腔領域を専門とする歯科がその専門性を活かし、率先してその解決策を講じることが必要と考える。

## 2. 研究の目的

本研究では、社会における必要性が増しているにも関わらず、これまであまり着目されてこなかったカヘキシアの発生メカニズムの解明を行い、カヘキシアに対する正確な診断や治療へとつながる道標を示すこと目指している。また、それらの原因解明や診断のマーカーとなりうる関連項目の検索を最終的な目的と考えている。

本研究においては、カヘキシアの原因の一つである栄養摂取不足の観点から研究を行い、特に食べられないことの主な原因の一つである摂食・嚥下障害に焦点を当てた。

## 3. 研究の方法

本研究では、実臨床に即し、かつ簡易に判断や検査が可能な項目を探索するため、まずは栄養摂取不足という観点から主に以下の2つの調査を行った。

1 つ目として、嚥下評価ツールとして相対的に食べることを評価可能な Kuchikara Taberu balance chart (KTBC) に注目した。主に咽頭相を評価する嚥下内視鏡と KTBC の関係性を明らかにするために、某地域の中核病院の入院患者 68 名を対象に、入院中に嚥下内視鏡と KTBC によるスコア付けを用いて、嚥下内視鏡での喉頭流入の所見の有無別に KTBC の合計点数を比較した。

次に、カヘキシアのきっかけの一つである栄養不足の状態に着目し、栄養不足あるいはそれによる体重減少の観点からより幅広く調査することとした。栄養不足に関して、まずは食事摂取不良の状態を検出しうるリスク評価を行った。その一つに食事摂取時の SpO<sub>2</sub> 濃度が挙げられる。44 人（22 人の健常者 vs 22 人の肺炎患者）を対象に、食事摂取前後 30 分および摂取中の SpO<sub>2</sub> 濃度の低下と食事摂取状態を混合効果モデルによる解析を用いて調べた。

#### 4 . 研究成果

1 つ目の調査結果より、KTBC のスコアを元に項目別に見ると呼吸状態、咀嚼・送り込み、嚥下、姿勢・耐久性が特に喉頭流入と関連していた。また、栄養摂取に関連する摂食嚥下においては呼吸状態(3.31 vs 4.22 ;  $p < 0.01$ )、咀嚼(3.17 vs 3.86 ;  $p < 0.01$ )、姿勢(1.59 vs 2.92 ;  $p < 0.01$ )の 3 項目の評価が有用であり、栄養摂取不足、更にはカヘキシアの評価において利用できる可能性が示唆された。

2 つ目の結果から、SpO<sub>2</sub> 濃度の低下と食事摂取状態は相関する可能性が示唆された。(-1.60%; 95% 信頼区間 = -2.76, -0.44) 。

体重減少に関しては、まだ解析途中ではあるが、とある地域の大規模データを用いた調査により、体重が数%減少することが栄養状態あるいは全身状態、QOL の悪化につながる可能性があるとの結果も出始めている。

以上の結果より、栄養摂取に必要な摂食嚥下には呼吸、咀嚼、姿勢が重要な因子であることを解明された。また食事摂取時の SpO<sub>2</sub> 濃度と嚥下の状態、体重減少と栄養状態あるいは QOL には関連性があることもわかってきた。これらから、今回主に焦点を当ててきた、食べられないことに関する調査項目は、栄養不良の状態と関連があり、ひいてはカヘキシアを惹起する一因である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tonosaki K Yonenaga K, Ono S, Itai S, Oyama S, Mizuno T, Watanabe R, Hoshi K	4. 巻 109
2. 論文標題 Swallowing evaluation by the Kuchikara Taberu Balance Chart and videoendoscopic examination reveals that respiratory conditions, chewing, and position are strongly related to dysphagia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 448-452
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10266-020-00561-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 外崎奏汰, 米永一理, 大野幸子, 板井俊介, 小山滋, 水野隆史, 渡辺林治, 星和人
2. 発表標題 Kuchikara Taberu Balance Chartと嚥下内視鏡検査の比較による嚥下機能スクリーニング項目の検討
3. 学会等名 第12回プライマリ・ケア連合学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 米永一理, 板井俊介, 星和人	4. 発行年 2021年
2. 出版社 クインテッセンス出版	5. 総ページ数 14
3. 書名 歯科衛生士	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------