

終末期乳癌症例の食欲不振に対する medroxyprogesterone acetate (MPA) の効果について

市立室蘭総合病院 外科・消化器外科

渋谷 均 佐々木 賢一
齋藤 慶太 奥谷 浩一
内山 素伸 中野 正一郎
宇野 智子

要 旨

癌の終末期患者では、種々の原因により食欲不振を呈することが多い。乳癌の終末期患者では、消化器系の原因は少なく、むしろ化学・放射線治療の影響や cachexia による炎症性サイトカインが原因と思われる食欲不振がしばしばみられる。これらの食欲不振に対しては、制吐剤を含む種々の薬剤を投与しても効果はなかなか期待できない。プロゲステロン製剤 (medroxyprogesterone acetate : MPA) は乳癌に対するホルモン剤で癌に対する直接腫瘍効果と副作用としての食欲増進作用が知られている。今回、終末期乳癌症例で食欲不振を呈した 4 症例に対し、MPA を投与したところ、全例に食欲亢進作用がみられ、その有効性を確認することができた。

キーワード

食欲不振、制吐剤、乳癌、medroxyprogesterone acetate

緒 言

癌の終末期における食欲不振の原因には種々のものがあるが、多くは癌自体による器質的なものや治療の副作用などによることが多い。さらに癌悪液質による炎症性サイトカインや癌自体から分泌される諸因子の影響も考慮する必要がある。

今回、乳癌の終末期患者の食欲不振に対し medroxyprogesterone acetate (以下 MPA) を投与し、その効果について検討した。

対象・方法

乳癌の終末期患者で食欲不振、全身倦怠感などを呈し、MPA を投与した 4 症例を対象とした。4 症例のうち 2 例は入院中の投与例で MPA 投与前後の食事摂取量の比較検討が可能であったが、外来投与の 1 例、また外来入院を通じて投与した 1 例については食事量の比較ができなため、外来、入院でのカルテ記載を参考にして評価した。入院症例の食事摂取量は点数化し、主食、副食を全量摂取した場合を各 1 点で計 2 点、朝食、昼食、夕食で全量摂取時を総計 6 点とした。この食事摂取量について MPA 投与前後で比較検討した。

結 果

食事摂取量の比較検討が可能であった 2 症例については MPA 投与後で有意に食事摂取量の増加がみられた。また外来、入院を通じて投与した 2 症例も食欲の改善が得られ、生存中の 1 例は外来で投与継続中である。これらのことから食欲不振に対する MPA 投与は食欲改善効果において極めて有効であった。

今回、食事摂取量の評価が可能であった 2 症例を呈示する。

症例 1. 75 歳、女性。

経過：2007 年 7 月、右炎症性乳癌にて術前化学療法施行 (CEF:Endoxan 500 mg/m², Epirubicin 60 mg/m², 5FU 500 mg/m²) を 4 クール施行。

2008 年 3 月右乳房全摘+腋窩廓清術施行。病理結果は invasive ductal carcinoma, schirrous, rt-ECDAB, 10×10 cm, T4dN1 (15/15) M0, Stage IIIB, ER (+), PgR (+), HER2 (-) であった。術後 TC (TXT 75/m², Endoxan 600/m²) を 4 クール施行。その後ホルモン剤としてアナスタゾールを投与した。

2012 年 8 月、骨転移 (Th9) 転移が判明し、放射線照

射 30 gy 施行、ビスホスホネート製剤を併用した。ホルモン剤はレトロゾールに変更し、疼痛に対してオキシコドン 5 mg×2、ロキソプロフェン 3 T 3×で対応した。

2013年6月、多発性肺、肝転移が出現し、7月からエリブリンを90%容量(1.2 mg/m²)にて開始するも食欲不振、易疲労感が出現し入院となる。

入院6日目からMPA 1,200 mg 3×投与開始。投与直後から食欲の改善がみられ、入院中に2度目の同様化学療法(エリブリン)を施行後退院。その後も化学療法は入院で行い、計7回投与するも転移巣はPDであった。

2013年11月 癌性胸水出現し、OK 432 5 KE 2回胸腔内投与し胸水は改善した。

2013年12月 ホスピスへ転科調整中急変し死亡した。

食事量の評価：2013年7月化学療法により食欲不振、倦怠感著明となり入院した。MPA投与3日後から7割以上の食事が摂取可能となり、その後の化学療法施行中も食欲は旺盛でMPAが著効した症例であった(表1)。

症例2. 79歳、女性

経過：2004年11月、右乳癌に対し、乳房全摘+腋窩廓清術施行。病理結果はinvasive ductal carcinoma、papillotubular carcinoma、T1N1(2/7)M0、Stage IIB、ER(+)、PgR(+)、HER2(2+)であった。術後はCMF(Endoxan 100 mg/m²、Methotrexate 40 mg/m²、5-FU 600 mg/m²)を2クール施行後、ホルモン剤としてアナスタゾールを投与した。

2011年6月 右第6肋骨転移出現し、放射線照射30 gy 施行。その後、ビスホスホネート製剤を投与した。

2013年8月 新たに左肋骨転移が出現し、放射線照射

30 gy 施行。

2013年9月 食欲不振、脱水、癌性疼痛にて入院。オキシコドン 5 mg×2、MPA 1,200 mg 3×投与開始。投与後4日目頃から食事摂取可能となり退院。

2013年10月 意識レベルの低下あり、救急車で入院。原因不明の高Cl⁻性代謝性アシドーシス、下血、血圧低下、無尿となり死亡した。

食事量の評価：入院時は6日ほど食事を全く摂らない状況にありMPAを投与したところ、投与3日後から徐々に食事摂取が可能となり、5日後には3~4割まで摂取可能となり退院となった。MPAによる食欲亢進作用がみられた症例であった(表2)。

考 察

癌患者の食欲不振の原因としては癌自体(口腔、咽喉、喉頭、消化器領域の癌、脳腫瘍など)、癌の随伴症状(疼痛、不快感、熱発)、精神・神経的要因(うつ状態、統合失調症、不安神経症、ストレスなど)、癌治療の副作用、その他として高Ca血症、悪液質などがあり、相互に関連し病態をつくりあげている(図1)。

乳癌の終末期患者の多くは消化器系の通過障害はないが、局所、骨、肺、肝、脳転移などを有していることが多く、また治療として化学、放射線、ホルモン療法、さらに疼痛コントロールとしてオピオイドなどを投与されていることが多い。乳癌の終末期患者ではこれらの諸因子による食欲不振を呈することがしばしば見受けられる。また終末期では炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8など)、癌自体から分泌されるLMF(lipid mobilizing factor)、PIF(proteolysis-inducing factor)などにより食欲不振、栄養状態の低下が起きるこ

表1 症例1. MPA投与前後の食事量

投与前			投与後		
	食事量(点)	%		食事量(点)	%
5日前	0	(0%)	投与日	0.9	(15%)
4日前	2.86	(48%)	2日後	2.26	(38%)
3日前	2.5	(42%)	3日後	4.75	(79%)
2日前	2.33	(39%)	4日後	4.2	(70%)
1日前	3	(50%)	5日後	4.1	(68%)
			6日後	4.33	(72%)
			7日後	3	(50%)
			8日後	4.66	(78%)
			9日後	5.66	(94%)
			10日後	4.66	(78%)
平均	2.14	(36%)		3.85	(64%)

主食、副食各1点、一日(朝、昼、晩)総計6点

表2 症例2. MPA 投与前後の食事量

投与前			投与後		
	食事量(点)	%		食事量(点)	%
6日前	0	(0%)	投与日	0	(0%)
5日前	0	(0%)	2日後	0	(0%)
4日前	0	(0%)	3日後	0.2	(3%)
3日前	0	(0%)	4日後	1	(17%)
2日前	0	(0%)	5日後	2.38	(40%)
1日前	0	(0%)	6日後	3.38	(56%)
			7日後	1.55	(26%)
			8日後	1.8	(30%)
平均	0	(0%)		1.29	(22%)

主食、副食各1点、一日（朝、昼、晩）総計6点

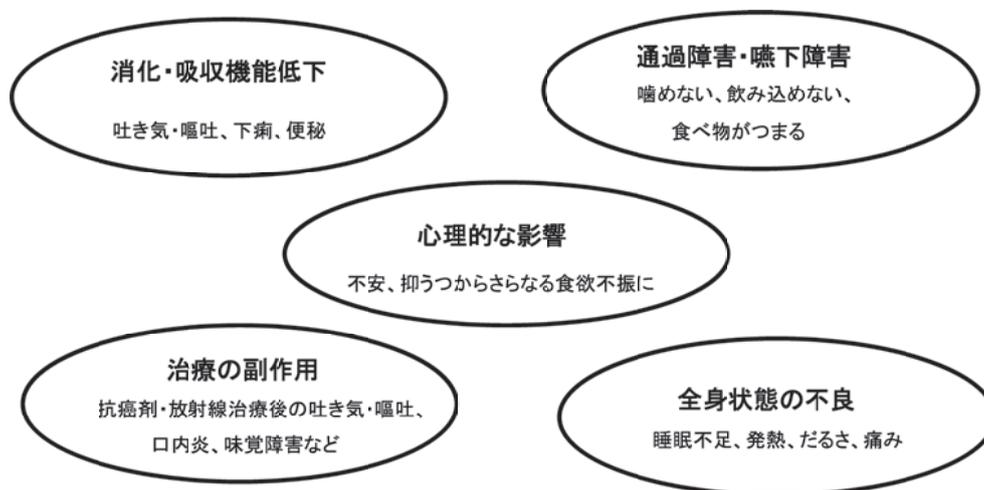


図1 癌患者の食欲不振の原因

とが知られている^{1,2)}。食欲の刺激伝達経路には血流を介する体液性伝達経路と迷走神経などの神経性伝達経路があり、食欲低下に作用する伝達物質としてはブドウ糖やグルカゴン、エストロゲンなどのホルモンやコレシストキニン (Cholecystokinin、以下 CCK) などの消化管ホルモンが知られている。また最も摂食抑制作用を示すのは副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin releasing hormone、以下 CRH)、次いで CCK と考えられている。炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-1 β などは視床下部から CRH 分泌を促すことで強い摂食抑制作用をもたらすことが知られている^{2,3)}。消化管に障害のない終末期乳癌患者等の食欲不振に対する対策として先ず行うべきことは口腔ケア、悪臭対策、嗜好にあった食事メニュー、便秘、脱水、電解質異常の改善、適度な運動などである。また化学療法、放射線療法、オピオイド投与などに伴う食欲不振については制吐薬による副作

用軽減を考慮し、また精神的な要因によるものでは精神科医と連携し適切な薬剤投与を行うことが必要である。食欲不振に対する薬剤として良く用いられるものにフェノチアジン系向精神薬(プロクロルペラジン)、三環系抗うつ薬(アミトリプチリン)、SSRI のフルボキサミン、抗ヒスタミン薬のシクロヘプタジンがあるが、これらの薬剤は食欲亢進作用がある。また最近では非定型抗精神病薬のオランザピンを投与する機会が多い。ステロイドは終末期患者にしばしば薬用され、食欲亢進作用、全身倦怠感の改善作用があるが、副作用として易感染性、潰瘍、出血などがあり、投与に際しては慎重を期する。MPA は 1958 年に合成開発されたプロゲステロン製剤で子宮体癌、乳癌に適応症があり単剤投与で乳癌に対し有効率は 30~40%、ER (+) 例で 49%、ER (-) 例で 11%と報告されている⁴⁾。MPA を含む三者併用療法 5'-doxifluridine (5'-DFUR) + MPA + cyclophosphamide

(CPA)、いわゆる DMpC 療法は手術不能で全身状態が不良な進行癌症例や点滴抗癌剤治療が副作用で継続できないような症例に対して施行されており、その著効例は数多く報告されている^{5,6,7)}。今村ら⁸⁾は進行・再発乳癌 12 例の検討で奏効率は 66.7%、また転移部位別効果は軟部組織 75%、骨 62.5%、肺 75%と高い有効率を報告している。しかし、最近では新しいホルモン剤が数多く開発され、MPA を投与する機会は少なくなったと思われる。MPA の位置づけとして佐伯ら⁹⁾が行ったアンケート調査では 3rd line として使用されることが多く (68.3%)、また原則的に化学療法と併用していることが多かった (83.3%)。経口抗癌剤としては 5-FU 製剤が多く (55.0%)、また ER (-) 症例でも用いられている (83.0%)。MPA の作用機序はエストロゲンと ER の結合阻害や ER の量的減少などの抗エストロゲン作用、抗プロゲステロン作用、抗アンドロゲン作用、抗ゴナドトロピン作用などが知られているが¹⁰⁾、佐伯ら¹¹⁾は MPA が血管新生誘導因子の一つである platelet derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) を誘導することを示した。この PD-ECGF は pyrimidine nucleoside phosphorylase (PyNPase) と構造的に同一であり、MPA により PyNPase が誘導され 5'-DFUR から 5-FU への転換が促進され相乗効果が得られる可能性を示唆した。また遠藤ら¹²⁾は CPA も腫瘍組織選択的に PyNPase を誘導し 5'-DFUR と CPA 併用時に高い相乗効果が得られることを示した。また MPA は血管内皮細胞の基底膜の消化、遊走に関与する plasminogen activator 活性を抑制する作用があり、その結果血管新生を抑制している¹³⁾。さらに MPA は白血球増多、血小板増加などの骨髄保護作用¹⁴⁾、またコルチコステロイドホルモン作用があり、食欲亢進、全身状態の改善などが知られている。Simons ら¹⁵⁾は 206 例の非ホルモン依存性進行癌患者を対象として、MPA 1,000 mg/day での効果を見るため randomized placebo controlled trial を行い、134 例の評価可能症例について検討したところ、6 週後さらに 12 週後においても有意な食欲増加作用と体重減少の抑制を認めたと報告している。しかし、QOL (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire [EORTC-QOL-C30]) の検討では有意な改善は得られなかったとしている。MPA の食欲更新作用の機序は十分に解明されていないが、炎症性サイトカインの合成と放出を抑制するとの報告がある¹⁶⁾。一方、副作用としては体重増加 13%、満月様顔貌 6.19%、子宮出血 5.53%、浮腫 1.54%、血栓症 1.37%、月経異常 1.07% が報告されている¹⁷⁾。特に血栓症については重篤になることもあり、予防としてバイアスピリンの投与が必須である。

今回、終末期乳癌患者 4 例に対する MPA の投与は癌に対する治療効果を期待したものではなく食欲不振に対する治療として投与した。症例 1 は化学療法施行中に食欲不振を呈したが、MPA 投与により食欲亢進、易疲労感の軽減となり、その後の化学療法も継続することができた。症例 2 は放射線治療により、全く食事を受けつけなくなっていたが、MPA 投与 3 日目頃から少しずつ食事摂取が可能となり一時期退院を果たした。症例 3 は頻回の放射線治療等により食欲不振、倦怠感を呈していたが、MPA を投与後外来、入院中も食事摂取が可能であった。症例 4 は高齢者で骨髄機能低下、食欲不振などにより化学療法が困難になった症例に対し、5'-DFUR 600 mg、MPA 600 mg 3×を投与したところ、食欲亢進、体重増がみられ治療継続中である。これらの経験から MPA は食欲亢進作用に加え全身状態を改善する作用があることが推測される。MPA は乳癌に対する化学療法の進歩、新しいホルモン剤の開発により、投与する機会が少なくなってきた薬剤ではあるが、終末期では全身状態の改善、食欲亢進を目的とする場合などには有用な薬剤であると考えられた。

結 語

乳癌終末期患者で食欲不振を呈した患者に対して MPA を投与し、全身状態、食欲不振の改善がみられた。そのうちの 2 症例は MPA 投与によりその後の化学療法、放射線治療を継続することができ有用であった。

文 献

- 1) 星野恵津夫, 帯刀 誠: 悪心・嘔吐/食欲不振. *Mod Physician* 23: 364-366, 2003.
- 2) 坂牧純夫: 消化器症状——食思不振, 悪心・嘔吐——. *日臨* 65: 69-75, 2007.
- 3) 井上修二, 大坂寿雅: 食欲の異常. *内科総論* 3: 8-16, 中山書店, 1996.
- 4) 小山博記, 稲治英生, 野口眞三郎, 元村和由: Medroxyprogesterone Acetate (MPA) —— その後の展開 ——. *乳癌の臨* 8: 480-488, 1993.
- 5) 木原 実, 紺谷桂一, 山内清明, 横見瀬裕保: 5'-Deoxy-5-Fluorouridine (5'-DFUR), Medroxyprogesterone Acetate (MPA), Cyclophosphamide (CPA) 併用療法 (DMpC 療法) が奏効した進行乳癌の 2 例. *癌と化療* 32: 683-686, 2005.
- 6) 日馬幹弘: Doxifluridine, Medroxyprogesterone Acetate, Cyclophosphamide (DMpC) 併用療法が著効した骨・胸膜転移を伴った全身不良の胸壁再発乳癌の 1 例. *癌と化療* 39: 1239-1241, 2012.
- 7) 岡村隆仁, 向原純雄, 三瀬圭一, 児玉 宏: 局所進

-
- 行乳癌に対する術前経口化学内分泌療法 (DMpC 療法) の検討. 乳癌の臨 16: 591-595, 2001.
- 8) 今村 秀, 安藤正和, 加藤秀典, 三井信介, 坂田久信: 進行・再発乳癌に対する経口化学内分泌療法 (DMpC 療法) の検討. 日臨外会誌 61: 599-604, 2000.
- 9) 佐伯俊昭, 戸井雅和, 峠 哲哉, 笹野公伸, 野口眞三郎, 渡辺 亨, 池田 正, 田部井敏夫, 高塚雄一, 木村盛彦, 高嶋成光: 乳がん薬物療法の現状 (内分泌療法). 乳癌の臨 18: 457-469, 2003.
- 10) 三尾寿樹: Docetaxel (TXT) と Medroxyprogesterone Acetate (MPA) の併用により完全寛解が得られた乳癌術後多発性肺転移の1例. 癌と化療 30: 985-988, 2003.
- 11) 佐伯俊昭, 高嶋成光, 立花真理, 小笠原豊, 大住省三, 中田昌男, 久保義郎, 横山伸二, 棚田 稔, 栗田 啓, 多幾山渉, 佐伯英行: 乳癌細胞と乳癌組織における Ribonucleotide Reductase (RNR), Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor (PD-ECGF) の発現とその調節. 乳癌の臨 13: 674-681, 1998.
- 12) 遠藤美香, 田中 裕: CPA による dThdPase 誘導と 5'-DFUR および Capecitabine の抗腫瘍効果の増強. 癌治療と宿主 11: 215-229, 1999.
- 13) Ashino-Fuse H, Takano Y, Oikawa T, Shimamura M, Iwaguchi T: Medroxy progesterone acetate, an anti-cancer and anti-angiogenic steroid, inhibits the plasminogen activator in bovine endothelial cells. *Int J Cancer* 44: 859-864, 1989.
- 14) Focan C, Baudoux A, Beauduin M, Bunescu U, Dehasque N, Dewasch L, Lobelle JP, Longeval E, Majois F, Salamon E: Improvement of hematological and general tolerance to CMF by high-dose medroxyprogesterone acetate (HD-MPA) adjuvant treatment for primary node positive breast cancer (analysis of 100 patients). *Anticancer Res* 6: 1095-1099, 1986.
- 15) Simons JP, Aaronson NK, Vansteenkiste JF, Velde GP, Muller MJ, Drenth BM, Erdkamp FL, Cobben EG, Schoon EJ, Smeets JB, Schouten HC, Demedts M, Hillen HF, Blijham GH, Wouters EF: 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* 14: 1077-1084, 1996.
- 16) Mantovani G, Maccio A, Lai P, Massa E, Ghiani M, Santona Mc: Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: Role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Semin Oncol* 25: 45-52, 1998.
- 17) ヒスロン H 錠: 医薬品インタビューフォーム, 2014.
-