

[原著論文]

医療用麻薬投与中の終末期がん患者における Glutamine-Fiber-Oligosaccharide (GFO) 投与の効果に関する臨床的研究

柴田 賢三^{*1,*2} 東口 高志^{*2} 伊藤 彰博^{*2}
二村 昭彦^{*1,*2} 村井 美代^{*2}

^{*1} 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム医療技術部薬剤課

^{*2} 藤田保健衛生大学医学部外科・緩和医療学講座

(2012年1月20日受理)

【要旨】 Glutamine-fiber-oligosaccharide (GFO) 療法は、消化管機能の正常化に有効とされている。今回、終末期がん患者に対する GFO の有用性を retrospective に検討した。医療用麻薬を経口投与した 70 例を対象に、GFO 投与群 (46 例) と非投与群 (24 例) の 2 群に分け、経口摂取不能期間、血清アルブミン値、末梢血中総リンパ球数の推移、便秘治療薬使用割合および使用量を検討した。経口摂取不能期間は、投与群が非投与群に比し有意に短く、末梢血中総リンパ球数も、投与群が高値に維持していた。便秘治療薬の使用頻度は、投与群で有意に低率であり、使用量でも 2 品目で有意に少なかった。終末期がん患者に対する GFO 投与は、経口摂取不能期間の短縮、免疫能増強、便秘の予防・改善に有用であると考えられた。

キーワード：GFO 療法、オピオイド、便秘、免疫能

緒 言

2004 年 4 月より、藤田保健衛生大学七栗サナトリウム (以下当院) では全科型の栄養サポートチーム (nutrition support team ; NST) を稼働している。これにより、患者本人や家族に対し栄養管理についての十分な情報提供が行われ、適切な栄養管理の実施が可能となった¹⁾。特に、栄養状態の低下や投与薬剤による副作用が患者の QOL に直結する終末期がん患者に対しては、代謝・栄養学を駆使した緩和ケアを実践することが重要である。当院では、さまざまな栄養剤を用いて症状コントロールを行っているが、摂食不良症例、免疫能低下症例やオピオイド使用症例に対しては glutamine-fiber-oligosaccharide (GFO) を積極的に導入している²⁾。

GFO は、少量の投与で腸管の絨毛上皮の増殖を維持・促進し、腸管免疫能を賦活化するなど、本来腸管が有する機能を最大限に活かすために開発された経口・経腸栄養用の栄養補助食品である。GFO は、消化管術後患者においても、早期から吻合部に負担をかけずに経口・経腸投与が可能であり、手術侵襲、絶食 (多くは中心静脈栄養 : total parenteral nutrition ; TPN を併用) によって生じる腸粘膜の萎縮を抑制し、腸管機能を良好に維持することが可能である³⁾。また、腸管の蠕動運動を賦活化するとともに、

腸管由来の免疫能を促進することにより、腸管由来の感染症をはじめ種々の術後合併症の発生を抑制する働きもある⁴⁾。さらに、経口摂取が低下した進行再発、終末期がん患者に対して GFO を投与すると、唾液分泌の促進による口腔内の清浄化、それに伴う食欲の回復、誤嚥性肺炎の再燃予防、腸管の蠕動運動の正常化による便秘の改善などの種々の効果が得られると報告されている²⁾。

今回、われわれは、経口用オピオイド製剤を服用している終末期がん患者に対する GFO 療法の臨床的効果を解析したので報告する。

方 法

2003 年 10 月～2006 年 9 月までの 3 年間に、経口用オピオイド製剤によるがん性疼痛管理を行った終末期がん患者 70 例を対象とした。終末期がん患者の定義は、「終末期がん患者に対する輸液治療ガイドライン (日本緩和医療学会編)」⁵⁾ を参考に、「死亡が 1～2 カ月以内に生じると予測されるがん患者」とした。

対象患者を、当院入院とともに GFO の併用投与を 1 カ月以上行った (GFO 投与群) 46 例、患者の嗜好的理由により初回以降 GFO が併用投与されなかった (GFO 非投与群) 24 例に分けて、① 経口摂取不能期間、② 栄養指標である血清アルブミン値 (albumin : Alb)、免疫能の指標としての末梢血中総リンパ球数 (total lymphocyte counts : TLC) の推移、③ 便秘治療薬使用患者の割合、④ 便秘治療薬使用患者におけるその治療薬の使用量、

⑤ 便通コントロールの評価を retrospective に検討した。GFO[®] (1包あたりグルタミン 3g, 水溶性ファイバー 5g, オリゴ糖 2.5g を含有: 大塚製薬工場株式会社) は、約 30 ~ 45 ml の水に溶解し、1日3包を数回に分けて投与した。なお、経口摂取不能期間とは、経口摂取が不能(水分摂取のみ可能)となってから死亡までの日数とし、その間 GFO の投与は継続していた。また、便通コントロールは、Agra^ら⁶⁾ の報告を参考に、経口用オピオイド製剤服用中 72 時間以上排便を認めない状態を便秘と定義し、その総回数で評価した。なお、明らかなイレウス状態に陥った症例は、本検討から除外した。数値は平均値±標準偏差で表し、2群間の比較は χ^2 検定、および Student-*t* 検定を用いて行い、危険率 5% 未満を統計学的に有意差ありとした。また、患者データに関しては、匿名化により各個人が特定できないように十分な配慮を行った。

結 果

GFO 投与群、非投与群における患者背景を Table 1 に示す。年齢、性別、原発臓器、在院日数、入院時の palliative performance scale⁷⁾、経口用オピオイド服用期間、1日あたりの経口用オピオイド服用量(経口用モルヒネ換算)、入院時の血清 Alb、TLC に関して有意差は認められなかった。また、入院時の便秘治療薬使用患者も、両群間に差はなく、その種類はいずれも酸化マグネシウムであり、使用量は 0.75 ± 0.21 g (GFO 投与群)、 0.84 ± 0.13 g (GFO 非投与群) であった。① 経口摂取不能期間: GFO 投与群では、 4.8 ± 3.8 日となり、GFO 非投与群の 13.5 ± 18.2 日に比べ、約 9 日間有意に短縮されており (Fig. 1)、終末期がん患者といえども、GFO 投与により

最期の時を迎える臨死期まで経口摂取が可能であった。

② 血清 Alb 値および TLC の推移: GFO 投与群、GFO 非投与群の Alb 値の推移は、それぞれ入院時 3.4 ± 0.5 mg/dl、 3.5 ± 0.4 mg/dl、入院 1 カ月後 3.2 ± 0.5 mg/dl、 3.3 ± 0.4 mg/dl と両群間ともに若干低下しているものの、明らかな差はみられなかった (Fig. 2)。一方、免疫能改善効果の指標としての TLC は、入院時の GFO 投与群では $1,008 \pm 545/\text{mm}^3$ 、GFO 非投与群では $1,001 \pm 629/\text{mm}^3$ と両群間に差は認めなかったが、入院 1 カ月後には、GFO 投与群では $1,008 \pm 208/\text{mm}^3$ とほぼ正常値を維持しており、GFO 非投与群の $637 \pm 373/\text{mm}^3$ に比べて高く保たれる傾向を示していた ($p = 0.09$) (Fig. 3)。

③ 便秘治療薬使用患者の割合: 経口用オピオイド製剤服用中に便秘治療薬を使用した患者は、GFO 投与群では 23 例 (50%) と、GFO 非投与群の 19 例 (79%) に比べて有意に少なかった ($p < 0.05$)。

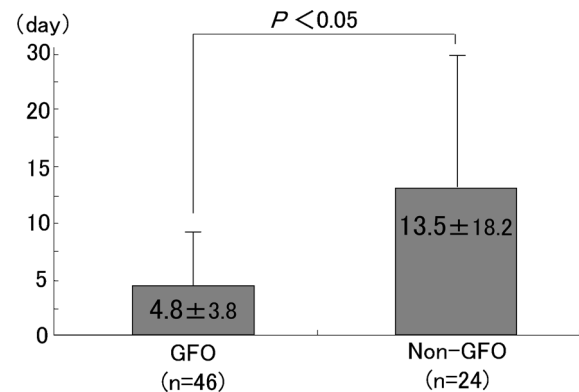


Fig. 1 The duration of not being able to intake orally.

Table 1 Patient demographic data

	GFO group (n = 46)	Non-GFO group (n = 24)	p-value
Sex (Male : Female)	18 : 28	15 : 9	n.s.
Age	70.4 ± 11.6	74.1 ± 10.5	n.s.
Primary sites	Stomach, colon (n = 6)	Stomach, colon (n = 6)	n.s.
	Gallbladder, liver, pancreas (n = 10)	Gallbladder, liver, pancreas (n = 1)	n.s.
	Lung, breast (n = 17)	Lung, breast (n = 13)	n.s.
	Other (n = 13)	Other (n = 4)	n.s.
Number of days spent in hospital	72.6 ± 48.7	66.6 ± 41.6	n.s.
Palliative performance scale	65.4 ± 10.7	65.0 ± 9.3	n.s.
The proportion of those using drugs for constipation	5	2	n.s.
Duration of opioid exposure	37.0 ± 70.0	25.6 ± 20.0	n.s.
Opioid dose {conversion of oral morphine (mg/day)}	118 ± 418	53 ± 114	n.s.
Opioids	Morphine sulfate	Morphine sulfate	
	Oxycodone	Oxycodone	
Admission Alb (mg/dl)	3.4 ± 0.5	3.5 ± 0.4	n.s.
Admission TLC (/mm ³)	1,008 ± 545	1,001 ± 629	n.s.

④ 経口用オピオイド製剤服用中に便秘治療薬を使用した患者における治療薬の使用量：患者 1 人あたりの便秘治療薬の 1 日使用量は、GFO 投与群では酸化マグネシウム 0.32 ± 0.41 g, 炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム坐薬 0.01 ± 0.03 本であり、GFO 非投与群の酸化マグネシウム 0.94 ± 1.20 g, 炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム坐薬 0.12 ± 0.21 本に比べて有意に低値であった ($p < 0.05$, Table 2). センノシド, ピコスルファートナトリウム, グリセリン浣腸に関しては、有意の差は認められなかった。ただし、経口用オピオイド製剤開始以前の便秘治療薬使用患者数および使用薬剤とその使用量は、入院時と同等であり、便秘の発現はみら

れなかった。

⑤ 便通コントロールの評価：GFO 投与群では、経口用オピオイド製剤服用中に 72 時間以上排便を認めない回数は 1.8 ± 2.7 であり、GFO 非投与群の 3.7 ± 5.1 に比較して低く保たれる傾向を示していた ($p = 0.09$).

考 察

身体的苦痛を伴う終末期がん患者において、疼痛管理はモルヒネなどを中心としたオピオイド製剤が主であり、その用法に関しては、WHO 方式のがん疼痛治療法が確立している⁸⁾。その中でも、経口オピオイド製剤の投与は、患者自身にセルフ・ケアおよびセルフ・コントロールの実感をもたせる意味でもきわめて重要である。

一方、オピオイド治療に並行して発生する症状である便秘への対策も、コンプライアンス維持のために疼痛緩和と同様に重要な事項である。便秘症状は、経口オピオイド製剤服用中のほとんどすべての患者に出現するため、現在では初回オピオイド投与と同時に、さまざまな下剤を併用することが一般的である。GFO の効果に関しては、一般的に MRSA 感染症発生率の減少や小腸粘膜の萎縮の予防、末梢血中総リンパ球数の増加⁴⁾などが報告されており、さらに消化管機能の正常化も期待されている。これらの効果を考慮して、当院では緩和ケア NST 設立後、摂食不良症例、免疫能低下例はもちろんのこと、オピオイド投与による便秘対策の第一選択として GFO を積極的に投与してきた。今回、われわれは、GFO 投与による臨床効果を GFO が服用できなかった (GFO 非投与) 症例と比較検討した。

GFO 投与群、非投与群間の患者背景に差はなかったが、投与群では、経口摂取不能期間が有意に短く、便秘治療薬を使用した患者の割合も有意に少なかった。さらに、便秘治療薬使用患者 1 人あたりの 1 日使用量も、相対的に少ない傾向を示した。この結果を GFO の薬理学的作用から検討すると、グルタミンによる粘液、各種消化管ホルモン・ペプチドなどの産生促進作用⁹⁾、および水溶性ファイバーによる腸管粘膜の増殖促進、消化酵素量増加に伴う消

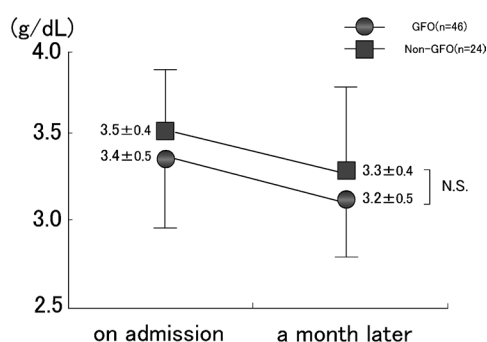


Fig. 2 Serum albumin levels.

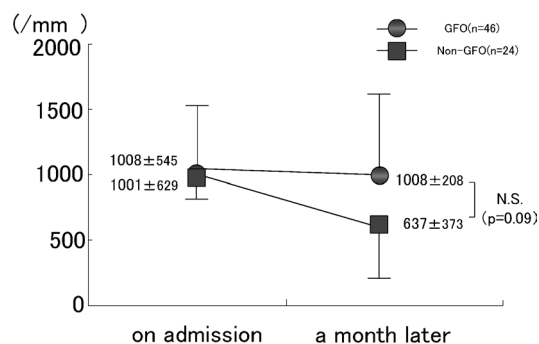


Fig. 3 Changes in the total peripheral-blood lymphocyte count.

Table 2 Daily consumption of drugs per patient treatment of constipation

Drugs for constipation	GFO (n=23)	Non-GFO (n=19)
Sennoside (tab)	0.16 ± 0.34	0.16 ± 0.48
Magnesium oxide (g)	0.32 ± 0.41*	0.94 ± 1.20
Sodium picosulfate hydrate (ml)	0.02 ± 0.07	0.74 ± 2.32
Sodium hydrogen carbonate		
Sodium dihydrogen-phosphate (drug)	0.01 ± 0.03*	0.12 ± 0.21
Glycerin enema (drug)	0.01 ± 0.05	0.05 ± 0.15

* $p < 0.05$.

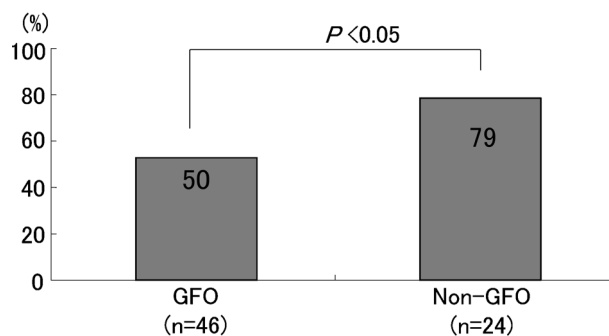


Fig. 4 Proportion of those using drugs for constipation.

化・吸収能の向上¹⁰⁾が考えられる。また、水溶性ファイバーやオリゴ糖は、*Lactobacillus* や *Bifidobacterium* などの腸内有用菌によって選択的に資化され、その代謝産物として、短鎖脂肪酸 [short-chain fatty acid: SCFA (酢酸, プロピオン酸, 酪酸など)] が産生される。その結果 SCFA は、大腸を中心とした腸管粘膜細胞の主要なエネルギー源として利用され¹¹⁾、さらに腸管蠕動運動を亢進する。その作用機序は、コリン作動性神経刺激によることが証明されている¹²⁾。したがって、オピオイドの副作用のひとつである便秘は、十二指腸から小腸の蠕動運動の低下による腸内容物排出時間の遅延、大腸の蠕動運動の低下による便の停滞、水分の過度の吸収促進などがその誘発機序として考えられているため、GFO はそのオピオイドの薬理作用に拮抗した効果を有していると考えられる。

また、経口用モルヒネ製剤は、小腸壁内に高濃度に分布することが報告されており¹³⁾、便秘の程度が高度になることが予想される。一方、オキシコドンについても、モルヒネとほぼ同程度の消化管運動抑制作用を有する¹⁴⁾ことから、その対策は十分に施す必要がある。今回、経口オピオイド製剤使用以前より便秘治療薬を使用していた患者の割合は、両群間で有意な差はなく、GFO 投与群においては便秘治療薬が低用量であり、排便回数もコントロールされる傾向を示していた。これは、GFO が経口オピオイド製剤投与患者の便秘予防に有用であったことを示唆する。したがって、オピオイド製剤開始時に、酸化マグネシウムやセンノシドなどの便秘治療薬を併用するという選択肢以外にも、食品である GFO を服用することにより、便秘の予防をはかることも可能であると考えられた。

栄養指標においては、今回 Alb による評価を行ったが入院後 1 カ月での改善は認められず、両群間での差も認められなかった。この原因のひとつとして、終末期がん患者においては、生体内サイトカインネットワークの活性化により急性期蛋白反応が誘発され、C-reactive protein (CRP) が高値である症例も少なくないため¹⁵⁾、積極的な栄養管理にもかかわらず、相対的にアルブミンの合成が抑制されていた可能性が考えられた。また、GFO の効果は、腸管由来の蛋白合成の維持・促進、腸管免疫能の向上が主であり、アルブミンの合成には直接的には関与していないと考えられるため、両群間に変化はみられなかったことが予想された。さらに、Alb の半減期が一般的に 21 日程度であり、終末期がん患者のような短期間での栄養状態の把握には適さないことも示唆された。よって、今後はより半減期の短い rapid turnover protein (RTP) や、臨床症状などによる総合的な評価が必要であると考えられた。

次に、TLC は本邦 NST において現在、最も簡便に評価可能な免疫機能の指標として頻用されているが、さらに栄養治療の効果を経時的に観察する栄養指標のひとつとし

ても有用である。今回、TLC を入院時、入院 1 カ月後におのおの測定しているが、1 カ月後の GFO 投与群においては、非投与群に比較して増加する傾向を示し、免疫能の向上が示唆された。これは、グルタミンの直接作用はいうまでもないが、水溶性ファイバー、オリゴ糖により産生された SCFA が消化管粘膜のエネルギー基質となり、腸管由来の免疫能を促進したのも、その要因のひとつであるとされる。実際、グルタミンは、免疫賦活栄養法 (immunonutrition) として、消化器外科領域に周術期管理を中心に幅広く利用されており、腸管バリア機能の維持、bacterial translocation の防止、免疫能の増強、蛋白代謝改善、腸サイトカイン環境の維持などの生態防御改善効果が認められている¹⁶⁾。また、SCFA は、腸管内 pH を低下させる効果を有することにより、*Lactobacillus* や *Bifidobacterium* などの腸内有用菌を増加させ、逆に *Clostridium* などの有害菌を減少させて、腸管免疫系の賦活に寄与していることが報告されている⁴⁾。終末期がん患者においては、いわゆるがん本来の増殖が原因で亡くなる前に、感染症などの併発により亡くなることも少なくないため、免疫能の増強効果のある GFO の投与は有用であると考えられる。

ま と め

今回の検討では、対象患者の中には、オピオイド以外の内服薬により消化管運動の抑制が起こっていたことも考えられる。また、当院における GFO の投与基準から、大部分の患者が入院時より投与の対象となり、GFO 非投与群の選択は患者の嗜好的理由によるもののみであり、GFO 投与群に比較して少数例となった。これら患者背景が、2 群間の比較に多少の影響を与えている可能性は否定できない。

しかし、オピオイド製剤の経口投与を行っている患者への GFO 投与は、経口摂取不能期間の短縮、便秘治療薬使用量の低下、便通コントロールの改善、免疫能の増強に有用であることが示唆された。今後は、randomized controlled trial により、その効果をさらに検討していく必要があると考えられる。

文 献

- 1) 東口高志, 阿久津哲雄. わが国における NST の変遷. 小児外科 2007; 39: 745-751.
- 2) 東口高志. 実践! がん患者の栄養管理と疼痛管理. 痛の臨 2007; 53: 199-209.
- 3) 東口高志, 伊藤彰博, 二村昭彦, 他. Glutamine-Fiber-Oligosaccharide (GFO) enteral formula の経静脈栄養実施時における腸粘膜の形態的・機能的変化に対する効果の実験的研究. 外科と代謝・栄 2009; 43: 51-60.
- 4) 東口高志, 伊藤彰博, 飯田俊雄, 他. 集中治療と栄養管理. 救急集中治療 2004; 16: 1005-1015.
- 5) 日本緩和医療学会「終末期における輸液治療に関するガイドライン作成委員会」. 終末期がん患者に対する輸液治療

- ガイドライン 第1版, 日本緩和医療学会, 2007; p. 4-6.
- 6) Agra Y, Sacristán A, González M, et al. Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. *J. Pain Symptom Manag.* 1998; 15: 1-7.
 - 7) Anderson F, Downing GM, Hill J, et al. Palliative performance scale (PPS): A new tool. *J. Palliat. Care* 1996; 12 : 5-11.
 - 8) 世界保健機関編. 鎮痛薬の使用法. がんの痛みからの解放 WHO 方式がん疼痛治療法 第2版 (武田文和訳), 金原出版, 東京. 1996.
 - 9) Higashiguchi T, Hasselgren PO, Wagner K, et al. Effect of glutamine on protein synthesis in isolated intestinal epithelial cells. *JPEN* 1993 ; 17: 307-314.
 - 10) Calvert R, Schneeman BO, Satchithanandam S, et al. Dietary fiber and intestinal adaptation effects on intestinal and pancreatic digestive enzyme activities. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985; 41: 1249-1256.
 - 11) 原 博. プレバイオティクスから大腸で生産される短鎖脂肪酸の生理効果. *腸内細菌誌* 2002; 16: 35-42.
 - 12) Yajima T, Kojima K, Tohyama K, et al. Effect of short chain fatty acid on election activity of the small intestinal mucosa of rat. *Life Sci.* 1981; 28: 983-989.
 - 13) Manara L, Bianchi G, Ferretti P, et al. Inhibition of gastrointestinal transit by morphine in rats results primarily from direct drug action on gut opioid sites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 237: 945-949.
 - 14) 矢島義識, 成田 年, 尾崎雅彦, 他. 癌性疼痛の疼痛緩和に関する研究. *癌と化療* 2005; 32: 1377-1383.
 - 15) Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, et al. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996; 379: 739-742.
 - 16) 東口高志. 21世紀に求められる栄養管理—NST 活動におけるグルタミンと亜鉛投与の有用性について—. *静脈経腸栄養* 2005; 20: 17-23.

Clinical Study of Efficacy of Glutamine-Fiber-Oligosaccharide (GFO) Enteral Formula in Terminal Cancer Patients with Opioid Administration

Kenzo SHIBATA^{*1,*2}, Takashi HIGASHIGUCHI^{*2}, Akihiro ITO^{*2},
Akihiko FUTAMURA^{*1,*2}, and Miyo MURAI^{*2}

^{*1} Department of Medical Technology Pharmacy Section, Fujita Health University
Nanakuri Sanatorium,
424-1, Otori-cho, Tsu 514-1295, Japan

^{*2} Department of Surgery and Palliative Medicine, Fujita Health University
School of Medicine,
424-1, Otori-cho, Tsu 514-1295, Japan

Abstract: GFO therapy is effective to normalize gastrointestinal function. The efficacy of GFO in patients with end-stage cancer was determined. Seventy patients who were orally given medical narcotics were divided into two groups (those with [n=46] and without [n=24] GFO), and the duration of not being able to intake orally, serum albumin levels, changes in the total peripheral-blood lymphocyte count, proportion of those using drugs for constipation, and amount of the drugs used were evaluated. The duration of not being able to intake orally was significantly shorter in the GFO than in the non-GFO group, and the total peripheral-blood lymphocyte count was maintained at a high level in the former group. The proportion of those using drugs for constipation was significantly lower in the GFO group, with the number using the second type of drug being significantly smaller. The administration of GFO to patients with end-stage cancer was considered effective to shorten the duration of not being able to intake orally, enhance immunocompetence, and prevent and improve constipation.

Key words: GFO therapy, opioid, constipation, immunocompetence