

## 終末期がん患者の疲労とサイトカインの関連の検討：研究報告要旨

大久保病院 内科 永崎栄次郎

癌患者では、しばしば疲労感・全身倦怠感の訴えが聞かれ、これらは QQL を大きく損なう。治療法は副腎皮質合成ステロイド薬や抗うつ薬などがあるものの十分ではなく、疲労のメカニズムの解明を通じた新たな治療法の開発が望まれる。そこで癌患者の疲労とサイトカインの関連性について検討を試みた。

進行癌患者 10 名に対し、疲労を Brief Fatigue Inventory(BFI)により評価した。BFI は MD Anderson Cancer Center で開発された質問票による疲労スコアである。同時に血清中の TGF $\beta$ 、IL-1 receptor antagonist(IL-1 ra)、IL-6、IL-1 等サイトカインを ELISA 法で測定した。

BFI による疲労スコアと TGF $\beta$ ・IL-1 ra・IL-1 との間に有意な相関を認めなかった。有意差はないものの IL-6 が高値の患者では疲労スコアが高い傾向にあり関連性が疑われた。以前より IL-6 や IL-1 など炎症性サイトカインが癌悪液質や疲労感に関連するという報告があるが、IL-6 が癌の疲労に関連している可能性が示唆された。

## 終末期がん患者の疲労とサイトカインの関連の検討：研究報告書

大久保病院 内科 永崎 栄次郎

### [研究の目的]

疲労・全身倦怠感は癌患者で高い頻度で見られる症状であり、末期癌患者において 75～97%に全身倦怠感を認めるという報告がある<sup>(1, 2)</sup>。疲労は癌患者の QOL を大きく損なう。癌患者の疲労は十分解明されておらず、代謝異常、腫瘍因子、サイトカインなどの様々な要因が複合的に関与しているものと考えられている<sup>(3)</sup>。

原因不明の疲労を来す疾患群として慢性疲労症候群(CFS)があるが、CFS 患者において TGF- $\beta$ , IL-1, interferon といったサイトカインの異常が報告されている<sup>(4-6)</sup>。また、癌患者の疲労と IL-6, IL-1 receptor antagonist (ra), neopterin といった炎症性サイトカインの関連が報告されている<sup>(7)</sup>。

以上から癌患者における疲労とサイトカインとの関連を検討する事を計画した。癌患者の疲労に対する治療は副腎皮質ステロイド剤や抗うつ剤などであるが十分ではなく、癌患者の疲労のメカニズムを明らかにすることで、新たな治療法開発にも役立つと考えた。

### [方法]

#### 1. 対象患者

適格基準：癌であることが組織学的または細胞学的に証明されている患者。病名を告知されている患者。積極的な治療法（化学療法・放射線療法など）がなく、緩和医療を行っている患者。20 歳以上の患者。疲労評価の為の質問用紙を理解し回答できる患者。本研究参加について文書の同意が得られた患者。

除外基準：疲労についての質問票に回答できないほど臨床的な状態が悪い患者。重度の精神障害を有する患者。活動性のある感染症を有する患者。重篤な合併症（悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の冠動脈疾患、3ヶ月以内の心筋梗塞、末期の肝硬変、コントロール不良の糖尿病、重症の腎不全、重症の呼吸不全）を有する患者。副腎皮質ステロイド剤を内服している患者。

#### 2. 疲労の検定

被検者の疲労の評価をアンケート形式の疲労評価法である Brief Fatigue Inventory (BFI)<sup>(注1)</sup> <sup>(8)</sup>および Karnofsky Performance scale (KPS)で行った。化学療法・放射線療法の治療歴がある被検者については、前回治療終了時から3週間以上経過している時期に行った。

##### 注1) Brief Fatigue Inventory (BFI)

BFI は MD Anderson Cancer Center で開発された。疲労を評価する為の質問表で、患者自身が回答する9項目の質問からなる。全項目の平均スコア(0-10)を用いて疲労の程度の指標とする。また、スコアの一部（最も疲れていた時）を用いて Mild(1-3), Moderate(4-6), Severe(7-10)に層別化する。疲労の評価法には幾つかあるものの、標準となるものはない。その中で、BFI は簡便であり被検者への負担が少ないこと、日本語の翻訳版があることか

ら選択した<sup>(9)</sup>。

### 3. サイトカインの測定

患者末梢血静脈血を血清用採血管に 6ml 採取し、遠心分離して血清を得た。検体採取は、疲労の検定と同時期に行った。TGF- $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-1 ra を ELISA 法で測定した。

### 4. 患者情報および交絡因子決定のための評価項目

本研究開始時に患者カルテから患者の一般状態及び血液検査データを調査した。

### 5. 評価項目

BFI による疲労評価と TGF- $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-1 ra の血清濃度の関連。また、患者一般状態及び血液検査データについても解析を行った。

### 6. 分析方法

BFI により疲労を **severe** と **non-severe** に分け、両群でサイトカイン値・患者一般状態・血液検査データに有意差があるか検討した。t 検定を用いた。

#### [倫理的配慮]

当院倫理委員会の承認を得た上で研究を行った。被検者には、文書を用いた説明を行い、同意書への記名を得た上で行った。資料・情報は匿名化し、プライバシー・人権に配慮して研究を行なった。

#### [結果]

##### 1. 患者

10 例の患者について測定を行った。患者の平均年齢は 65.2 才で男女比は 6:4 であった。癌種は膵癌が 4 例で最も多く、大腸癌が 2 例であった。PS の平均は 76% であった。BFI の疲労度は 10 点中 3.56 で、疲労が **severe** である患者は 10 例中 6 例であった (表 1)。

表 2 に患者個別のデータと各サイトカイン値を示した。

表 1. 患者テーブル まとめ

年齢	mean (range)	65.2 才 (42-83)
性別	男	6 例 (60%)
	女	4 例(40%)
病気	膵癌	4
	大腸癌	2
	盲腸癌	1
	肺癌	1
	子宮体癌	1
	平滑筋肉腫	1
臨床病期	mean	4
PS (Karnofsky)	mean (range)	76% (60-90)
体重減少(Kg)	mean (range)	9.78 (0-33)
Hb (g/dl)	mean (range)	10.1 (8.2-12.2)
Alb (g/dl)	mean (range)	3.0 (1.7-3.7)
BFI	score (0-10)	3.56 (1.11-7.33)
	non-severe	4
	severe	6

表 2. 患者テーブル 患者別

	年齢	性別	病気	BFI		TGFβ (pg/ml)	IL1ra (pg/ml)	IL6 (pg/ml)	CRP (mg/ml)	体重減少 (kg)	Hb (g/dl)	Alb (g/dl)
				Score								
1	42	女	膵癌	1.11	n	39.80	757.86	8.84	2.66	33	8.2	3.2
2	71	男	大腸癌	7.33	s	13.92	669.10	40.63	5.3	4	9.1	2.9
3	63	男	膵癌	2.22	n	13.32	317.69	9.11	0.23	11	11.2	3.1
4	83	男	肺癌	2.13	s	20.24	977.34	19.55	4.24	0	9.3	2.4
5	74	女	大腸癌	6.33	s	10.00	621.01	65.84	3.74	5.8	9	1.7
6	58	男	膵癌	4.44	s	22.72	844.80	11.50	1.35	16	11	2.9
7	81	女	平滑筋肉腫	1.22	n	16.58	627.15	0.00	0.14	0	9.5	3.4
8	76	女	子宮体癌	2.00	s	17.01	238.05	5.65	2.86	12	9.4	3.1
9	57	男	盲腸癌	6.67	n	12.68	316.47	8.51	0.47	6	12.2	3.5
10	47	男	膵癌	2.11	s	13.96	203.39	10.50	1.37	10	12.2	3.7

## 2. 疲労とサイトカインの関連

### 2-1. IL-6 と疲労の関係

IL-6 の全症例の平均値は、18.01 pg/ml (range 0.00- 65.84 pg/ml)であった。ELISA キットの参考データでは、正常人ボランティア 40 例の測定で 33 例は測定感度の 3.12 pg/ml 以下、7 例は 3.12 から 12.5 pg/ml である。

今回の解析では少数例のため、統計学的有意差は求めることが出来なかったが、疲労の強い患者で高い傾向があり関連が示唆された。(図 1)

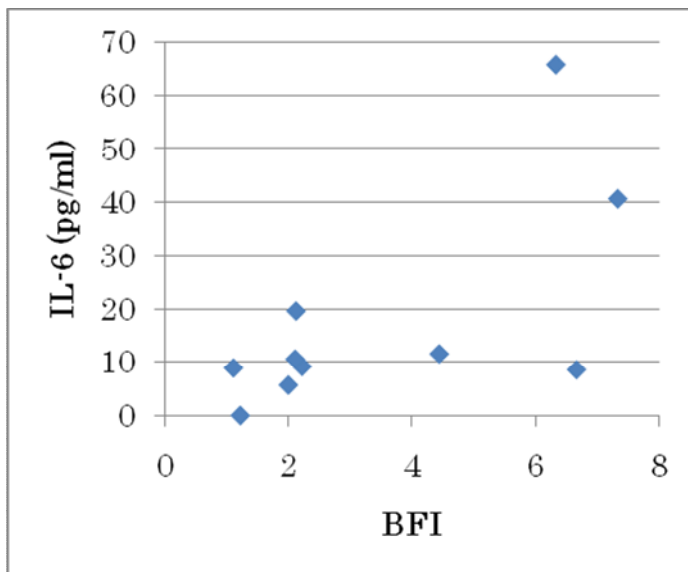


図 1-1. IL-6 と BFI score の関係

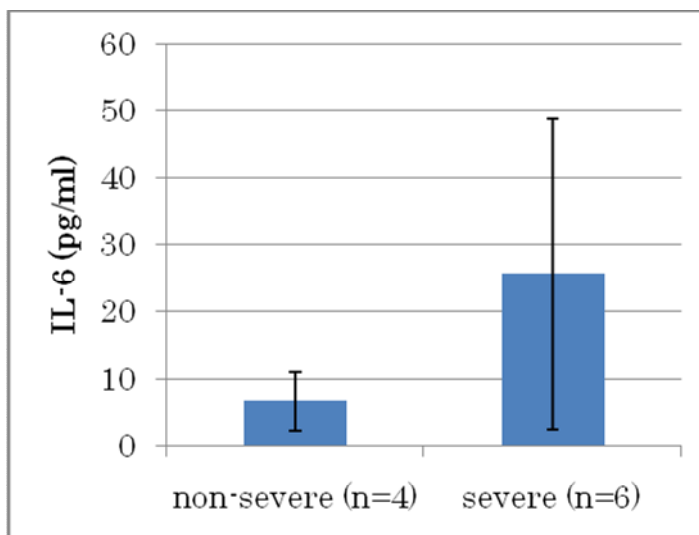


図 1-2. IL-6 と BFI : severe と non-severe の比較 (p=0.1038)

## 2-2. TGF- $\beta$ 1 と疲労の関係

TGF- $\beta$ 1 の全症例の平均値は、18.02 ng/ml (range 10.00- 39.80 pg/ml)であった。ELISA キットの参考データでは、正常人ボランティア 23 例の測定で平均 39.59 ng/ml (range 18.29 – 63.42 ng/ml)である。

TGF- $\beta$ 1 は疲労の強さにより変化がなかった。(図 2)

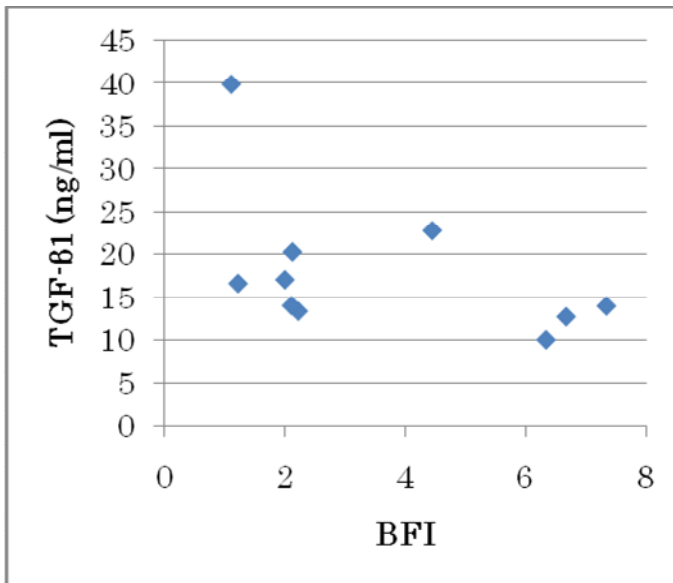


図 2-1. TGF- $\beta$ 1 と BFI score の関係

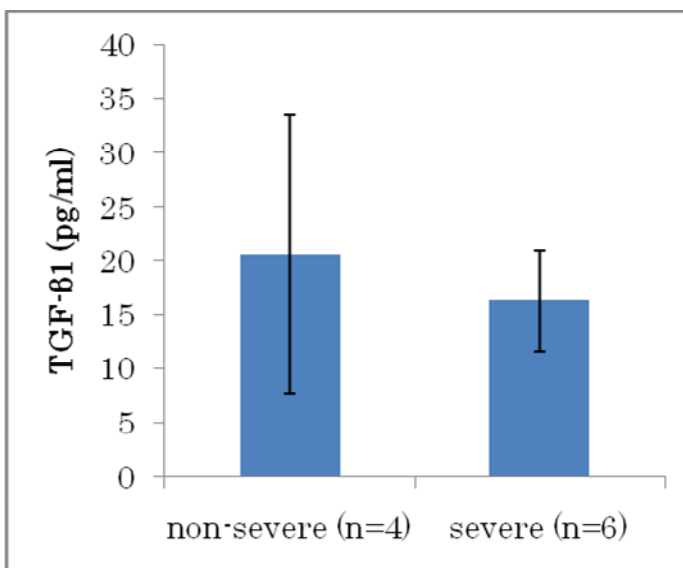


図 2-2. TGF- $\beta$ 1 と BFI : severe と non-severe の比較 (p=0.564)

### 2-3. IL-1 ra と疲労の関係

IL-1 ra の全症例の平均値は、557.28 ng/ml (range 203.39- 977.34 pg/ml)であった。ELISA キットの参考データでは、正常人ボランティア 35 例の測定で平均 360 ng/ml (range 181 - 1327 ng/ml)である。

IL-1 ra は疲労の強さにより変化がなかった。

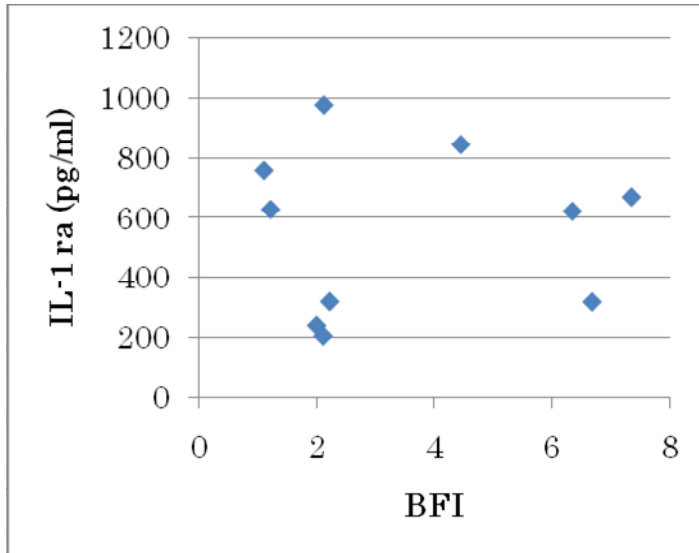


図 3-1. IL-1 ra と BFI score の関係

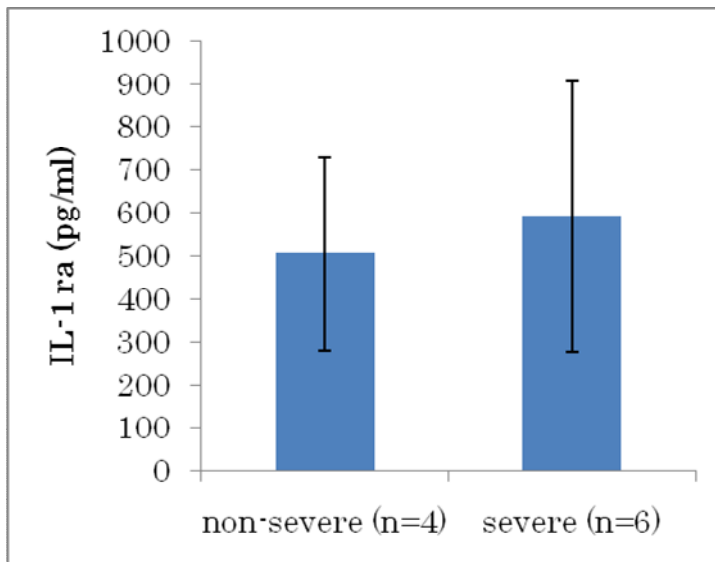


図 3-2. IL-1 ra と BFI : severe と non-severe の比較 (p=0.646)

#### 2-4. IL-1 と疲労の関係

IL-1 $\alpha$  及び  $\beta$  はすべての患者で測定感度の 3.9 pg/ml 以下であった。ELISA キットの参考データでは、正常人ボランティアの測定でもすべての検体で測定感度の 3.9 pg/ml 以下である。

#### 2-5. 貧血・アルブミン・体重減少と疲労の関係

貧血 (図 4)、アルブミン (図 5)、体重減少 (図 6) は疲労の強さにより変化がなかった。

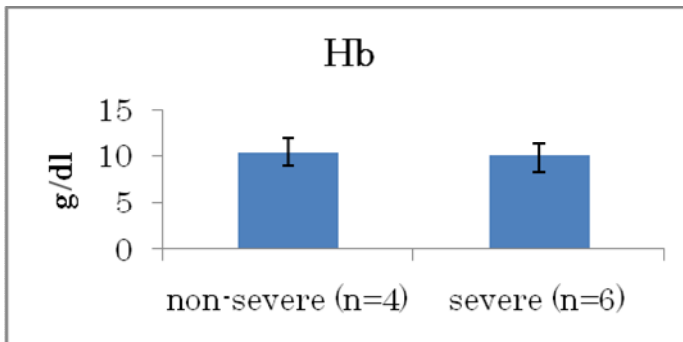


図 4. 貧血と BFI : severe と non-severe の比較

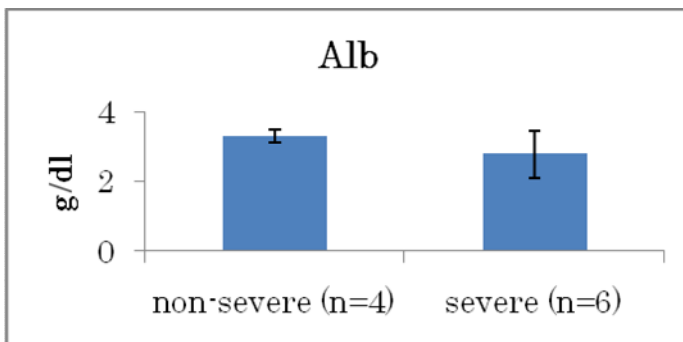


図 5. アルブミンと BFI : severe と non-severe の比較

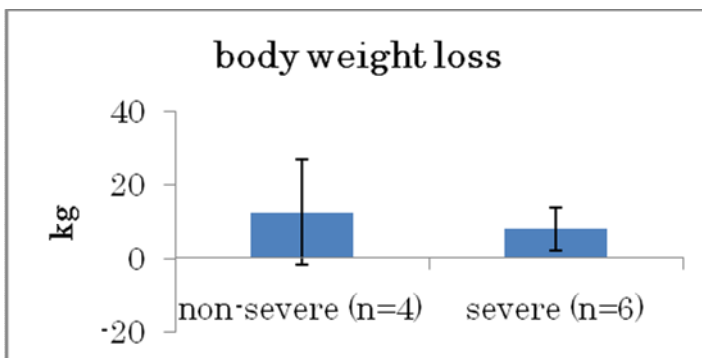


図 6. 体重減少と BFI : severe と non-severe の比較



#### [考察]

IL-6は炎症性サイトカインであり、多くの生物活性を有する。特に肝細胞に作用しCRPやフィブリノーゲンの産生を促進し、アルブミン、トランスフェリンの産生を抑制する<sup>(10)</sup>。進行癌においては疲労・倦怠感も含めて癌悪液質の原因分子として注目されている<sup>(11)</sup>。

本研究では、症例数が少ないため統計学的な有意差を求めることは出来なかったが、全患者のIL-6値の平均が正常人ボランティアの値より高く、また疲労の強い患者で高い傾向があり、関連が示唆された。近年IL-6に対するモノクローナル抗体(Tocilizumab)が臨床応用されており<sup>(12)</sup>、終末期癌患者の症状コントロールに有用な可能性がある。

TGF-βは免疫抑制や線維芽細胞増殖促進に関連するサイトカインである。また、原因不明の疲労を来す慢性疲労症候群(CFS)患者においてTGFβの異常が報告されており<sup>(4, 5)</sup>、ラットを用いた研究でも疲労により髄液中のTGF-βが増加し<sup>(13)</sup>、TGF-βを髄腔内投与すると疲労を引き起こすことが報告<sup>(14)</sup>され、TGF-βは中枢性疲労の原因物質のひとつであると考えられている。

本研究では、全患者のTGF-β1値の平均は正常人ボランティアの値と変わらず、また、疲労との関連も無かった。血清中のTGF-β1には活性型と不活性型があり、ELISAでは両者を区別できないことから、生物活性の測定が必要と考える。

IL-1 receptor antagonist (ra)はIL-1α, IL-1βのレセプターへの結合を競合的に阻害する、IL-1に対するネガティブフィードバック機構である。IL-1raはIL-6により誘導される<sup>(10)</sup>。癌患者の疲労との関連も報告されており<sup>(7)</sup>本研究でも測定を行ったが、関連は無かった。

IL-1α, IL-1βは炎症惹起性サイトカインであるが、本研究では全例で測定感度以下であり評価が出来なかった。貧血、栄養状態(アルブミン・体重減少)も疲労の強さにより変化がなかった。

#### [結語]

終末期癌患者とサイトカインの関連のパイロットスタディーを行った。少数例の検討で統計学的有意差は得られなかったが、疲労の強い患者でIL-6が高い傾向を得た。IL-1α, IL-1β, IL-1ra, TGF-β1, 貧血, 栄養状態(アルブミン・体重減少)は疲労の強さにより変化がなかった。今後さらに症例数を重ね検討を続ける予定である。

#### [参考文献]

- 1) Bruera E, MacDonald RN. Asthenia in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*; 3, 9-14, 1988.
- 2) 恒藤 暁, 池永 昌之, 細井 順, 他. 末期癌患者の現状に関する研究. *ターミナルケア*; 6, 482-490, 1996.
- 3) Neuenschwander H, Bruera E. Asthenia-Cachexia. IN: Bruera E, Higginson I (eds).

- Cachexia-Anorexia in Cancer Patients. Oxford, Oxford University Press, 57-75, 1996.
- 4) Bennet AL, Chao CC, Hu S, et al. Elevation of Bioactive Transforming Growth Factor- $\beta$  in Serum from Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *J clin Immunol*, 17, 160-166, 1997.
  - 5) Linde A, Anderson B, Scenson SB, et al. Serum levels of lymphokines and soluble cellular receptors in primary Epstein-Barr virus infection and in patients with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis*, 165, 994-1000, 1992.
  - 6) Ho-Yen DO, Carrington D, Armstrong AA. Myalgic encephalomyelitis and alpha-interferon. *Lancet*, 1, 125, 1988.
  - 7) Christian Schubert, Suzi Hong, Loki Natarajan, et al. The association between fatigue and inflammatory marker level in cancer patient: A quantitative review. *Brain Behav Immun*. 21, 413, 2007.
  - 8) Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients. *Cancer*, 85, 1186-96, 1999.
  - 9) Okumura T, Wang XS, Akechi T, et al. Validation study of the Japanese version of the Brief Fatigue Inventory. *J Pain Symptom Management*, 25, 106-117, 2003.
  - 10) 臨床サイトカイン研究会編. 臨床サイトカイン学. メディカルサイエンスインターナショナル. 2007.
  - 11) Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*, 2, 793-9, 2002.
  - 12) Venkiteshwaran A. Tocilizumab. *MAbs*, 1, 432-8, 2009.
  - 13) Inoue K, Yamazaki H, Manabe Y, et al. Transforming Growth Factor-beta activated during exercise in brain depresses spontaneous motor activity of animals. *Brain Res*, 846, 145-53, 1999.
  - 14) Arai M, Yamazaki H, Inoue K, et al. Effect of intracranial injection of Transforming Growth Factor-beta relevant to central fatigue on the waking electroencephalogram of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26, 307-12, 2002.