

意図しない体重減少へのアプローチ

藤田保健衛生大学病院・救急総合内科

担当者 竹内 元規

監修 寺澤 晃彦

症例：68歳男性 主訴：体重減少

最近体重が落ちてきていることを心配し来院
若い頃から痩せ型 179cm、63～65kg程度で長年変化なし

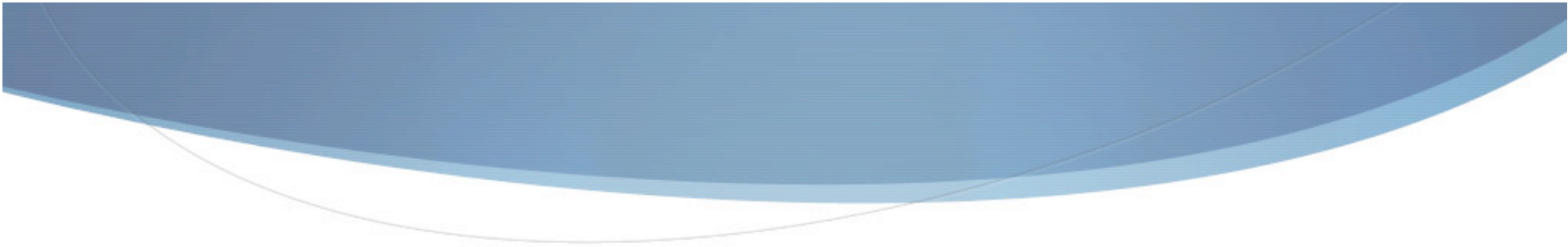
現在の体重は55kg程度

→急激な減少の経過はないが1年程度前から徐々に減少
(半年前は60kg程度、1ヶ月前は57kg程度)
ズボンも緩くなり、知人にも痩せたと指摘される

食事摂取は通常通り・食事内容の変化なし・ダイエットなし

自覚症状：特になし

最近仕事で重い物を持つのがややしんどくなった

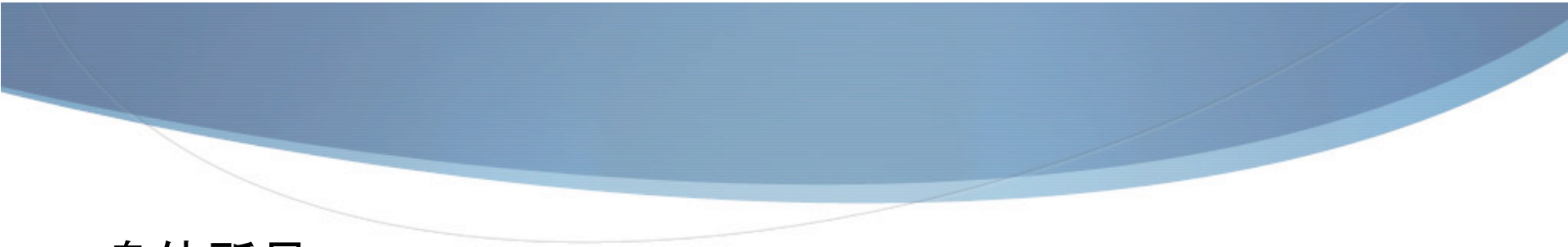


既往歴：虫垂炎（中学生の頃）、高血圧、逆流性食道炎

内服歴：アムロジピンベシル酸塩5mg
カンデサルタンレキセチル8mg
ラベプラゾールナトリウム10mg

社会歴：運送会社でフォークリフトの業務を中心に行っていたが、
定年後はデスクワークが主体

嗜好歴：飲酒は機会飲酒程度 タバコは吸わない



身体所見

バイタルサイン：特に異常なし

頭頸部：軽度舌萎縮あり・呂律もやや悪い印象

胸腹部・背部・皮膚・関節：特に所見なし

四肢：筋萎縮が目立つ印象

前医での検査：

採血・尿検査・腹部エコー検査・上部消化管検査

→ 特に異常なし

68歳男性の1年程度で徐々に進行する体重減少

- ・約15%の体重減少
- ・前医での検査は特に異常なし
- ・筋力低下と筋萎縮がやや目立つ

体重減少は初診・総合内科外来で比較的良く出会う症候

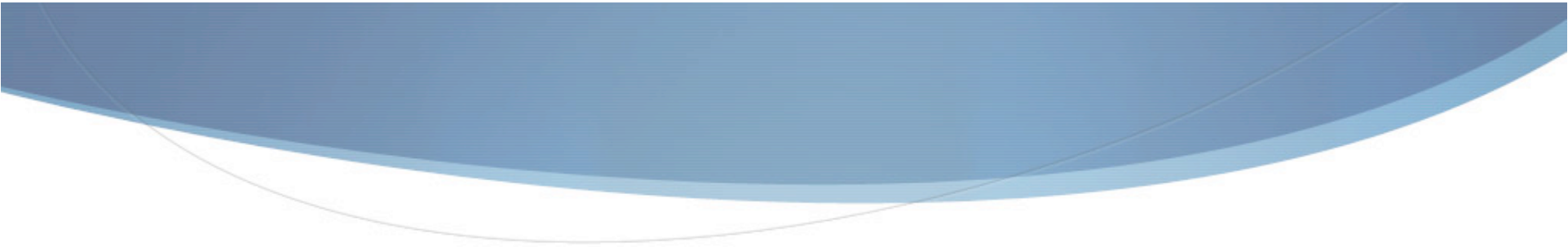
“いつも迷うこと”



何から検査すべきか？
どこまで検査すべきか？
診断がつかない場合どうするか？

Clinical Question

- ①異常体重減少の患者に行うべき診断アルゴリズムはあるか？
初期評価はどこまで行うべきか？
初期評価に異常がなかった場合どうするべきか？
- ②診断がつかなかった場合の対応と予後はどうか？
- ③悪性疾患の存在を予測するのによい指標はあるか？



まずは異常体重減少のOverviewを

異常体重減少の定義は？

5%以上の体重減少が6～12ヶ月で生じている状態

と臨床研究において定義されることが多い

異常体重減少を生じた場合の予後への影響は？

相対的死亡率・入院・骨折リスクの増加が報告されている

CMAJ. 2005 Mar 15;172(6):773-80.(総説)

J Am Geriatr Soc 2001;49:1309-18.(65歳以上4714人対象のコホート研究)

J Nutr Health Aging. 2004;8(6):510.

(50～74.9歳の5838人対象のコホート研究)

病歴聴取・身体所見で注意すべき点は？

①そもそも本当に体重減少があるのか？

体重減少を訴える患者の半数にしか実際の減少は生じていなかった
Ann Intern Med. 1981;95(5):568.(前向き観察研究)

特に高齢者では元々の体重や体重減少の経過が分かりにくいことが多い



家族など他者からの情報が必要になる

服のサイズやベルトの変化はないか？

生理的範囲内の体重減少は？

- ・30歳代から最大0.3kg/年で減少する
→ 70歳くらいまでは脂肪の増加によって埋め合わされる
- ・60歳代を最大にして、その後0.1～0.2kg/年程度減少する

Int J Cardiol 2002;85:15-21.(総説)

病歴聴取・身体所見で注意すべき点は？

食欲低下を伴っているか？（食事量は通常と比較してどの程度か？）

体重減少を起こすようなPhysical activityはないか？

OTC薬剤やサプリメントを含めた薬剤歴を聴取

アルコールや生活状況を含めた社会歴の確認を

認知機能低下や抑うつ傾向はないか（2 質問法）？

ROSに加えて口腔内衛生、ドライマウス、嚥下機能に注意を

注意すべき原因疾患は？

疾患頻度 (Up to dateより)



No.1 悪性腫瘍 (20～30%)

No.2 非悪性の消化器疾患 (10～20%)

No.3 うつ病・認知症などの精神疾患 (10～20%)



全体では → **非悪性疾患 > 悪性疾患**

薬剤性・社会的要因にも注意が必要

見落としがちな原因の暗記法
“Meals on Wheels”

原因不明例は15～25%程度

Box 2: “Meals on Wheels”: a mnemonic for common treatable causes of unintentional weight loss in the elderly^{30,31}

- M Medication effects
- E Emotional problems, especially depression
- A Anorexia nervosa (nervosa), alcoholism
- L Late-life paranoia
- S Swallowing disorders
- O Oral factors (e.g., poorly fitting dentures, cavities)
- N No money
- W Wandering and other dementia-related behaviours
- H Hyperthyroidism, hypothyroidism, hyperparathyroidism, hypoadrenalism
- E Enteric problems (e.g., malabsorption)
- E Eating problems (e.g., inability to feed self)
- L Low-salt, low-cholesterol diets
- S Social problems (e.g., isolation, inability to obtain preferred foods), gallstones

注意すべき原因疾患は？

悪性腫瘍	多発性骨髄腫など血液疾患も考慮する
消化器疾患	消化性潰瘍、萎縮性胃炎、炎症性腸疾患、Gastroparesis、慢性膵炎、便秘症など
内分泌疾患	糖尿病、甲状腺機能異常症、下垂体機能低下症、副腎不全、褐色細胞腫など
感染症	結核、寄生虫感染、HIV、亜急性感染性心内膜炎など
神経疾患	脳血管障害、パーキンソン病、ALS、多発性硬化症など
心血管・呼吸器疾患	心不全、COPDなどの慢性疾患
腎疾患	腎不全、尿毒症、ネフローゼ症候群
膠原病	慢性炎症、嚥下機能障害、吸収不良が原因になりうる
精神疾患	認知機能障害が原因になることも多い
薬剤性	別表参照(次項)
社会的要因	貧困、アルコール依存、独居など

注意すべき原因疾患は？

薬剤の副作用による体重減少

副作用症状	薬剤
味覚嗅覚の異常	アロプリノール、ACE阻害薬、抗生物質、抗コリン薬、抗ヒスタミン薬、カルシウム拮抗薬、レボドパ、スピロラク톤、プロプラノロール
食思不振	アマンダジン、抗生物質、抗けいれん薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン、ジゴキシン、レボドパ、メトホルミン、SSRI、オピオイド、テオフィリン、神経遮断薬
ドライマウス	抗コリン薬、抗ヒスタミン薬、ループ利尿薬、クロニジン
嚥下障害	ビスホスホネート、ドキシサイクリン、金製剤、鉄剤、NSAIDs、カリウム製剤
嘔気嘔吐	アマンダジン、抗生物質、ビスホスホネート、ジゴキシン、ドパミン拮抗薬、メトホルミン、SSRI、スタチン、三環系抗うつ薬

Am Fam Physician. 2014 May 1;89(9):718-22.(総説)

Clinical Question

- ①異常体重減少の患者に行うべき診断アルゴリズムはあるか？
初期評価はどこまで行うべきか？
初期評価に異常がなかった場合どうするべきか？
- ②診断がつかなかった場合の対応と予後はどうか？
- ③悪性疾患の存在を予測するのによい指標はあるか？

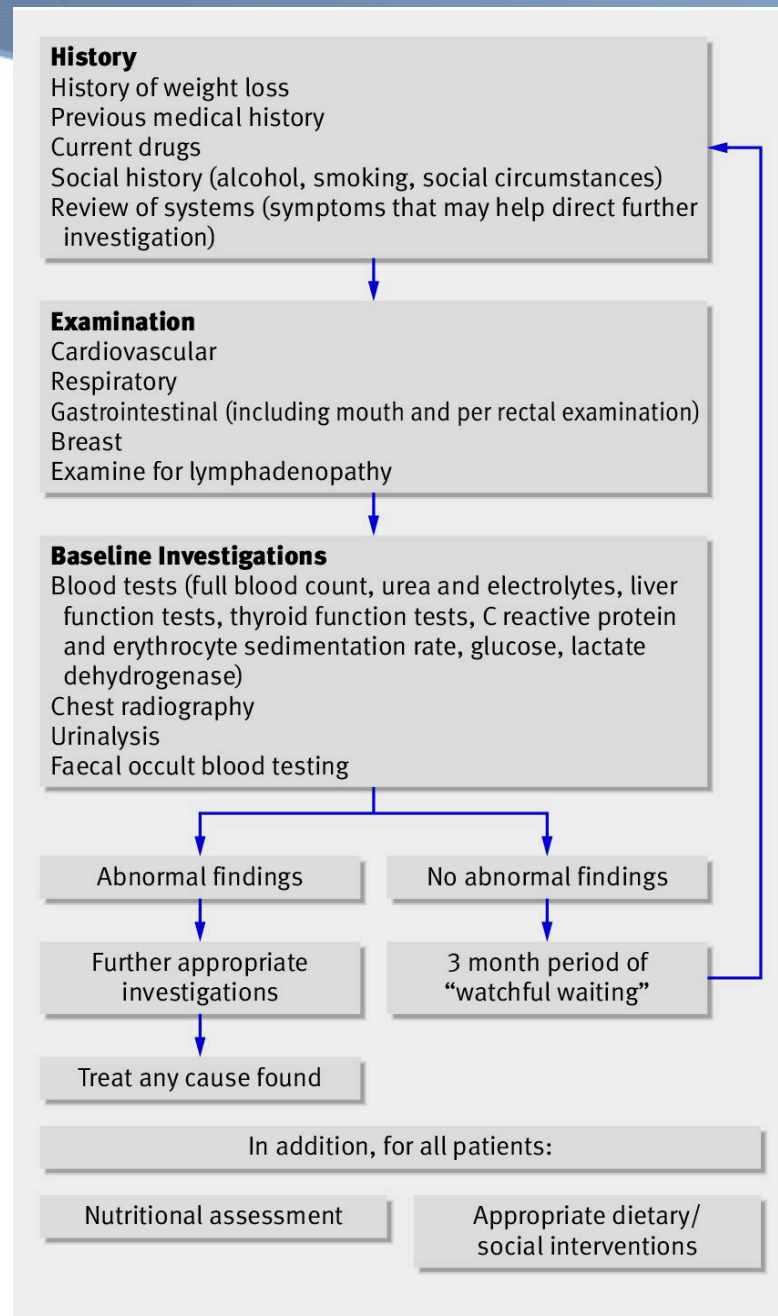
Clinical Question①-1

異常体重減少の患者に行うべき診断アルゴリズムはあるか？

FUOと同様に根拠に基づいた定型的な診断アルゴリズムはない
各患者の状態によってプランを立てる必要がある

ただし、これまでのReview articleで
いくつかのアルゴリズムが提案されている





しっかり病歴と社会歴を聴取

身体所見

乳腺とリンパ節の触診もしっかり

初期検査

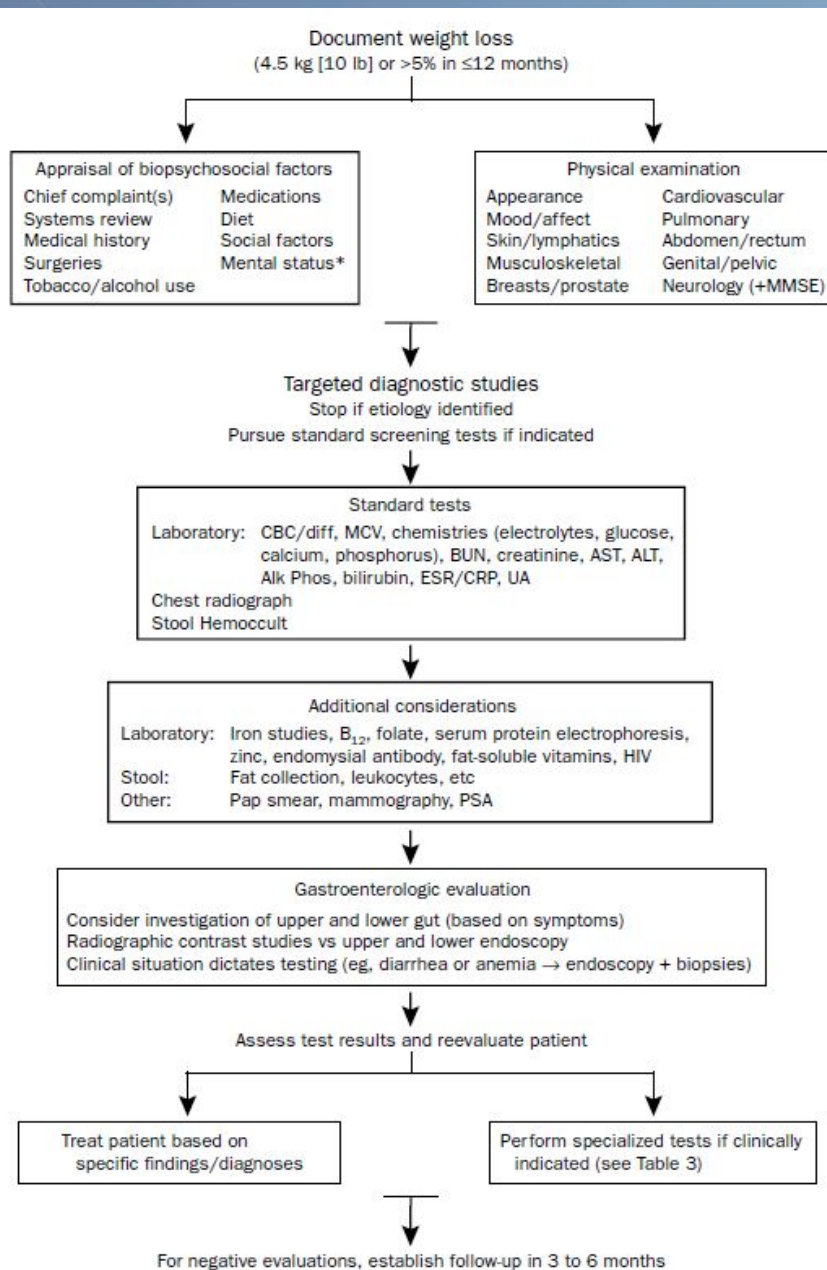
基本的血液検査＋尿検査

胸部Xp・便潜血検査

異常所見にフォーカスして検査を進める

異常なければ3ヶ月の経過観察

BMJ. 2011 Mar 29;342:d1732.(総説)

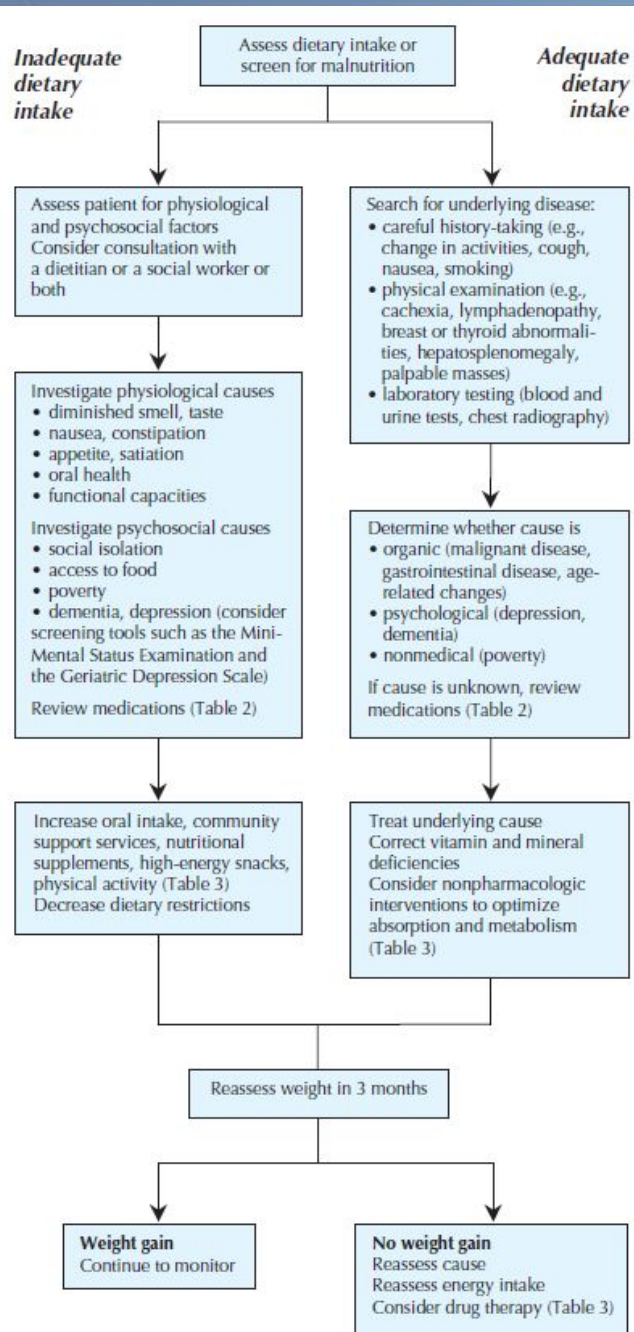


病歴聴取～初期検査までは
BMJとほぼ同様

初期検査までで異常がない時の追加検査
悪性腫瘍と消化器疾患の検査を
提案している

異常なければ3～6ヶ月の経過観察

Mayo Clin Proc. 2001 Sep;76(9):923-9. (総説)



このアルゴリズムは**食事摂取が不十分な場合**の原因評価と対応を別に記載している

→ 身体的原因に加えて心理・社会的側面への介入を強調している

食事摂取量が十分な場合は他のアルゴリズムとほぼ同様の内容

異常なければ3ヶ月の経過観察

CMAJ. 2005 Mar 15;172(6):773-80. (総説)

Clinical Question①-2

初期評価はどこまで行うべきか？

各アルゴリズムの初期検査は侵襲の低い基本的項目のみを提案

その理由としては・・・

- ・ Diagnostic clue(診断の手がかり)によって疑われる疾患にフォーカスして診断検査を行うべきである
- ・ 基本的な初期評価で異常がない場合には重大疾患の存在可能性は低い
＝ 悪性疾患では初期評価に異常が出る可能性が高い

Patient	n=101例; 平均年齢64歳(51-71歳); 男性46例(46%)		
初期評価項目	病歴; 身体所見; 胸部Xp; 腹部US; 標準的採血 (CRP/Hb/WBC/Plt/ALP/AST/ALT/LDH/Alb/ferritin)		
Diagnosis	悪性腫瘍	非悪性疾患	身体疾患なし
初期評価で異常なし n (%)	0/22 (0)	2/35 (5.7)	23/44 (52)

Eur J Intern Med. 2008 Jul;19(5):345-9.(前向き観察研究)

Clinical Question①-3

初期検査に異常がなかった場合どうするべきか？

初期検査が陰性だった場合には侵襲的検査を進めるよりも
経過観察が妥当とされる

盲目的なCT検査も役に立つとの根拠はない

BMJ. 2011 Mar 29;342:d1732.(総説)

ただし、

消化器疾患は頻度が高いため上部消化管内視鏡を勧めるものもある

J Intern Med 2001; 249: 41-46. (前向き観察研究)

CQ①-2の研究では25例の初期評価で異常のなかった患者のうち22例に
内視鏡やCT、MRI、核医学検査など行ったが、原因が分かったのは1例のみだった

Clinical Question②

診断がつかなかった場合の予後と対応はどうか？

未診断例と診断例の予後の比較については以下の報告がある

報告① ベルギーからの大学病院単施設/Prospective研究 101例を半年間 f/u

対象

平均年齢: 64歳(51-71)

Six-month outcome in 101 patients with involuntary weight loss (according to diagnostic category)

Outcome	Malignancy (n=22)	Non-malignant organic disease (n=35)	No organic diagnosis (n=44)
Death, n (%)	12 (55)	2 (6)	2 (5)
Survivors with stable or increased weight, n	3/10	27/33	38/42
Survivors with increased function	2/10	29/33	38/42

CQ①-2と同じ研究 → Eur J Intern Med. 2008 Jul;19(5):345-9.

Clinical Question②

診断がつかなかった場合の予後と対応はどうか？

報告②ドイツの地域中核病院単施設/Prospective研究 158例を最大3年間 f/u

一般的な初期評価で異常がなければ、それ以上の検査は行わずf/uした

年齢: 68±14歳 (27-92)		Death 22±7ヶ月 (1-3年)		
Causes of weight loss	Number of patients	During hospital stay	During follow-up	All deaths
Established	132 (84%)	7 (5%)	41 (31%)	48 (36%)*
Malignant diseases	38 (24%)	5 (13%)	25 (66%)	30 (79%)**
Non-malignant diseases	94 (60%)	2 (2%)	16 (17%)	18 (19%)***
Unknown	26 (16%)	0 (0%)	2 (8%)	2 (8%)
All	158 (100%)	7 (4%)	43 (27%)	50 (32%)

J Intern Med. 2001 Jan;249(1):41-6. (前向き観察研究)

Clinical Question②

診断がつかなかった場合の予後と対応はどうか？

この2つの報告を以下のようにまとめる

両報告ともf/u期間が十分とは言えないが
未診断例は診断例と比較して予後良好なことが示されている



悪性疾患を見逃さないための対応は・・・

初期検査が陰性、未診断となった場合の経過観察は
一定期間の経過観察を行う

f/u間隔や期間は3ヶ月毎、6ヶ月ほどとしているものが多いが
検証した研究はない

体重減少が進行性の場合にはフォロー間隔を短くするべきかもしれない

Clinical Question③

悪性疾患の存在を予測するのによい指標はあるか？

報告されているものはあるが明確な有用性を示すものはない

体重減少の原因検索で最も切実な問題は悪性疾患があるかどうか
悪性疾患の存在が予測できる指標があれば非常に有用である

スペインの1000床規模の教育病院単施設研究によるPrediction model

対象 308症例 年齢:67±17 (15-97) Q J Med 2003; 96:649-655. (観察研究)

308例中Retrospectiveの症例256例のみ多変量解析 → 影響の強い因子は以下

Table 3 Variables included in the multivariate regression model for malignant neoplasm (derivation set, $n = 256$)

Variable	OR (95%CI)	<i>p</i>
Age > 80 years	3.4 (1.1-9.7)	0.016
WBC > 12 000 cells/mm ³	3.6 (1.3-10.1)	<0.0001
Serum albumin > 3.5 g/dl	0.15 (0.07-0.3)	<0.0001
Serum alkaline phosphatase > 300 U/l	11.9 (3.9-36.2)	<0.00001
Serum lactate dehydrogenase > 500 U/l	12.5 (3.9-39.8)	<0.00001

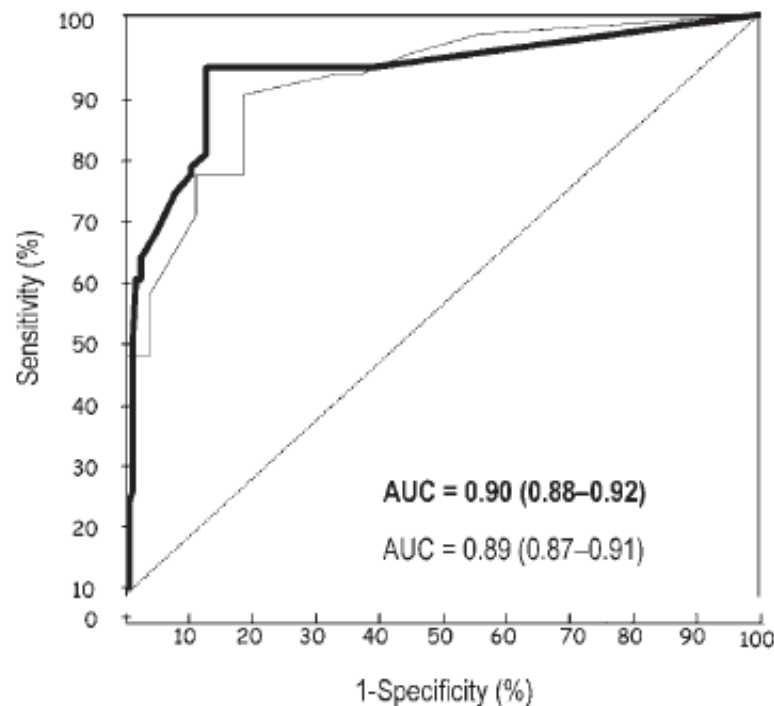
Clinical Question③

悪性疾患の存在を予測するのによい指標はあるか？

前項の項目を多変量ロジスティック回帰モデルを用いて解析

$$\text{Probability of malignant neoplasm} = 1/(1+e^{-(LP)})$$

$$LP = -0.91 + (1.23 \times \text{年齢}) + (1.27 \times \text{WBC}) - (1.87 \times \text{Alb}) + (2.48 \times \text{ALP}) + (2.53 \times \text{LDH})$$



上記のProbabilityの式からのROC曲線を作成

$$\text{AUC} = 0.90 \text{ (95\% CI 0.88-0.92)}$$

上記LPの各項目には0 or 1のどちらかを当てる
例: 年齢 > 80で1 年齢 ≤ 80で0 (Table3.)

Clinical Question③

悪性疾患の存在を予測するのによい指標はあるか？

以下は上記のモデルを単純化したスコアリング

Table 4 Scoring system for malignant neoplasm in the setting of isolated involuntary weight loss

Variable	Points
Age > 80 years	+1
Serum albumin > 3.5 g/dl	-2
White blood count > 12 000/mm ³	+1
Alkaline phosphatase > 300 U/l	+2
Lactate dehydrogenase > 500 U/l	+3

合計スコアを3分類して存在予測をLow/Moderate/Highに分けている

Table 5 Distribution of patients according to score level

Score	Non-neoplastic diseases	Malignant neoplasms	LR	
< 0	115 (68%)	8 (9%)	0.07	Low
0-1	51 (30%)	30 (35%)	1.2	Moderate
> 1	3 (2%)	49 (56%)	28	High

ただし、Baicusらによる本予測モデルの外部検証では
AUC=0.69と本研究ほどの精度は得られなかった

PLoS One. 2014; 9(4):e95286. (前向き観察研究)

今回の症例では...

年齢: 68歳 WBC: 5300 Alb: 3.9 LDH: 209 ALP: 234

Probability of malignant neoplasm (LP: -2.78) = 5.8%

単純化したスコアリング: -2点 → Low Risk

➡ 今回の予測スコアでは悪性腫瘍存在の可能性は低いと考えられる

今回の症例のその後・・・

MMTは問題なく臨床的な筋力低下はないが、
筋力低下の訴えと四肢の筋萎縮あり

悪性腫瘍の検索として胸腹部単純CTと便潜血検査を追加

→ 特に異常なく原因を特定できなかった
(神経変性疾患も考えたが、ひとまず経過をみることにした)



2ヶ月毎の外来フォローとした

徐々に顔面の筋萎縮、構音障害が進行
→神経筋疾患を疑い神経内科コンサルト

ALSの診断となった

Further research

FUOと同様に臨床研究を計画しにくい症候で不明確なことが多く存在する



今後、検証が望まれる点を挙げてみた

- ・初期評価＋ α の原因検索とf/uで分からなかった場合の長期予後は？
- ・初期評価でどこまで検索を行うかで、どの程度予後が変わるか？
(簡単な検査のみ群 vs しっかり検査群)
- ・原因不明時のf/uはどの程度の頻度で行うべきか？(3ヶ月毎 vs 半年毎など)
- ・初期評価項目における予後予測因子の測定と報告されているスコアの外部検証

Take home messages

- 真の体重減少を生じているかの確認、社会歴を含めた問診が重要
 - 薬剤性による原因を見落とさない
 - 盲目的な精査はムダになる可能性が高い
- ➡ 十分な問診・身体所見と基本的な検査で必要な精査を行う
- 原因が分からない場合は定期的な経過観察が必要