

人參養栄湯にて有害事象を制御し、 有効な化学療法を継続することができた肺癌の2例

中濃厚生病院 呼吸器内科、岐阜大学医学部附属病院 呼吸器内科(岐阜県) 乾 俊哉

症例1は76歳の男性で、手術後の肺癌に対しTegafur/Uracilを投与していたが、grade3の悪心・食欲不振の有害事象が出現した。症例2は80歳の男性で、進行期の肺癌に対しDocetaxel+Ramucirumabを投与していたが、grade3の倦怠感の有害事象が出現した。いずれの症例も人參養栄湯を投与することにて有害事象が軽快し、有効な化学療法を継続することができた。肺癌に対する化学療法に伴う有害事象に、人參養栄湯が効果的であったと思われる。

Keywords 悪心、化学療法有害事象、倦怠感、食欲不振、人參養栄湯

はじめに

肺癌患者は、治療として種々の化学療法が適応となり得る。本邦の肺癌診療ガイドライン¹⁾において、病変全径径>2cmの術後病理病期 I A3-ⅢA期(N0)で、完全切除の症例にはTegafur/Uracilの投与²⁾が推奨されている。主な目的は肺癌再発防止で、投与期間は2年間である。有害事象(頻度)としては、悪心(14%)や食欲不振(18%)、下痢(3%)等が挙げられる²⁾。

また、進行期・再発非小細胞肺癌症例の2次治療以降の薬剤として、可能な患者にDocetaxel+Ramucirumab(DTX+RAM)が投与³⁾される。2次治療以降の薬剤として高い効果が期待される位置付けにあり、できる限り継続することにより、長期の病勢進行抑制を実現し得るレジメンである。有害事象(頻度)としては、倦怠感(64%)や食欲不振(64%)、好中球減少症(39%)等が挙げられる³⁾。

悪心や食欲不振、倦怠感といった化学療法有害事象は、対症療法を行っても効果がみられず遷延し、制御に難渋することがしばしばある。そのような場合は、有効な化学療法であっても、減量・中断を検討せざるを得ないことも多い。

今回、人參養栄湯にて食欲不振、倦怠感等の有害事象が軽快し、有効な化学療法を継続することができた2例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症例1 76歳 男性 PSO

【主 訴】 食欲不振、悪心

【現病歴】 X-8月の健診X線にて胸部異常陰影があった。

X-5月の気管支鏡検査等にて、肺扁平上皮癌cT1cN0M0 stage I A3と診断した(図1)。X-1月に手術療法を行い、X月Y日から術後化学療法として、Tegafur/Uracil 400mg/日(連日内服)を開始した。しかし、X月Y+6日頃よりgrade3の食欲不振と悪心がみられ、経口摂食がほとんどできなくなり、X月Y+8日にPerformance Status (PS)が1へ増悪したため、同日よりクラシエ人參養栄湯エキス細粒(7.5g/日・分3)と輸液を開始した。

【経 過】 X月Y+10日に食欲不振と悪心がgrade1まで軽快し、X月Y+12日には輸液がない状態とすることができ、PSも0へ軽快した。この間、Tegafur/Uracilを減量・中断なく継続することができた。X+9月に自己判断で人參養栄湯を休薬したが、やはり食欲不振がみられるようになり、X+11月に人參養栄湯を再開した。現在もTegafur/Uracilによる治療を継続しているが、減量・中断はなく(他疾患手術のための一時的中断はあり)、人參養栄湯も服用していると食欲が出るとの患者希望によりTegafur/Uracil 終薬まで継続予定である(図2：次頁参照)。

図1 症例1 画像所見

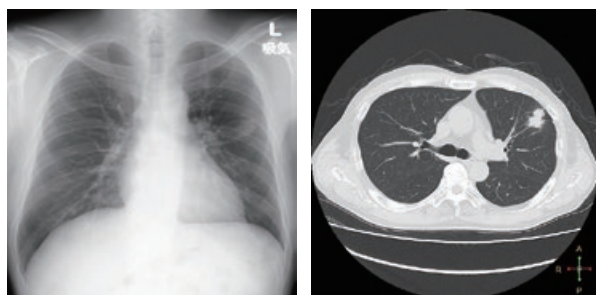
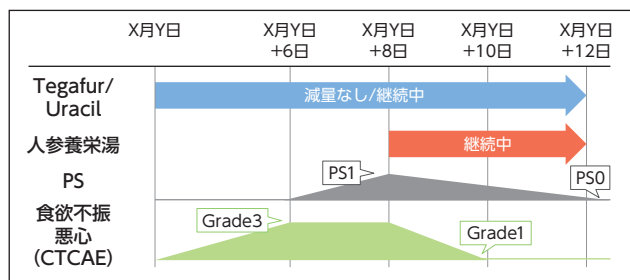


図2 症例1 臨床経過



症例2 80歳 男性 PS1

【主 訴】 倦怠感

【現病歴】 X-2月頃より側胸部痛があり、X-1月のCTで胸部異常陰影がみられた(図3)。同月の胸水細胞診等にて、肺腺癌cT1A3N2M1c stageIVBと診断した。同月より縦隔・胸椎放射線療法を行い、X月より、Carboplatin+Pemetrexed+Atezolizumab(CBDCA+PEM+Atezolizumab)を4コース、X+3月よりPEM+Atezolizumab維持療法を3コース施行した。X+6月にprogressive diseaseと判断し、同月より、DTX+RAMを開始した。3コース投与したX+9月頃からPSが2へ増悪し、grade3の倦怠感がみられたため、同月からクラシエ人参養栄湯エキス細粒(7.5g/日・分3)を開始した。

【経 過】 X+10月には倦怠感がgrade1まで軽快し、PSも1へ軽快した。その後、X+14月までの間、grade3の貧血により減量したものの、倦怠感の増悪はなくDTX+RAMを9コース施行することができた。病勢進行のためX+15月よりTrastuzumab deruxtecan(T-DXd)を開始した。人参養栄湯は継続投与し、嘔気などの副作用はなく食事がしっかりとられているとのフィードバックがあり、体重も44.6kg(X+10月)から47.0kg(X+13月)まで増加した。現在も人参養栄湯を継続しT-DXdの治療継続中である(図4)。

今回報告した2症例ともに、人参養栄湯に起因すると思われる副作用は認められなかった。

図3 症例2 画像所見

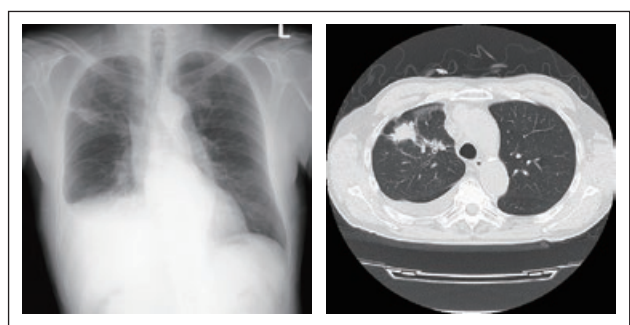
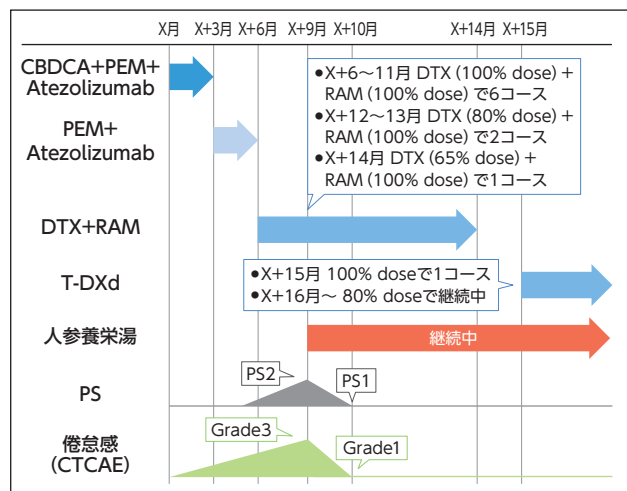


図4 症例2 臨床経過



考 察

肺癌に対する化学療法の目的は様々にあるが、その中でも、肺癌病勢増悪によるquality of life(QOL)の侵害と生存期間短縮を抑制することが最も肝要である。化学療法の有害事象はQOLを損ない、有効な化学療法の減量・中断を余儀なくされ、期待される生存期間延長を達成できないことに繋がり得る。このように肺癌患者の化学療法診療において、有害事象を制御できるか否かは重要な分岐点となる。食欲不振と悪心、倦怠感は、制御に難渋することが多い有害事象であり、同時期にみられてそれぞれ増幅し合うことも多い。化学療法の有害事象はその重篤度合により1~5のgradeで分類され⁴⁾、grade3以上では化学療法薬剤の減量を考慮すべきとされている(表1)。

悪心・食欲不振について、Tegafor/Uracil及びT-DXdの有害事象としてよくみられ、悪心に対してはメトクロプラミドやドンペリドン等の抗ドーパミン薬が用いられる。しかし、十分な効果が得られない場合や長期投与に伴い、これらの薬剤に起因する有害事象が問題となることも少なからず経験する。プラチナ併用療法等の催吐性の高い薬剤に起因する急性~遅発性といった、数日内で発現する悪心・嘔吐は、昨今のパロノセトロン塩酸塩やアプレピタント、オランザピン等、制吐剤の進歩により、以前に比してかなり制御がなされるようになった印象がある。しかし、Tegafor/Uracil等長期間投与すべき化学療法での悪心に対してはこの様な著効薬剤に乏しく、アンメットニーズに相当するとも捉えられる。食欲不振に対しては輸液が使用されるが、こちらはもちろん食欲不振そのものに対する効果があるという訳ではない。人参養栄湯は、食道癌での化学療法有害事象としての悪心に対する効果が報告されており⁵⁾、また食欲不振に対する効果が、*in vitro*⁶⁾、

表1 化学療法有害事象のgrade(文献4より一部改変)

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	定義
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/中心静脈栄養/入院を要する	-	-	ムカムカ感や嘔吐の衝動
食欲不振	摂食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化；経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例：カロリーや水分の経口摂取が不十分)；静脈内輸液/経管栄養/中心静脈栄養を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	食欲の低下
倦怠感	怠さがある、または元気がない	身の回り以外の日常生活動作を制限する怠さがある、または元気がない状態	身の回りの日常生活動作を制限する怠さがある、または元気がない状態	-	-	全身的な不快感、怠さ、元気がない

*in vivo*⁷⁾、臨床研究⁸⁾で報告されている。われわれの経験した症例1でも有害事象としての悪心による食欲不振を軽減し、Tegafur/Uracilを継続することができ、症例2ではT-DXdの嘔気や食欲不振が発現することなく治療継続ができています。

倦怠感について、DTX+RAMの有害事象として多くみられ、対応薬剤はステロイド等が用いられる。毎回のDTX+RAM投与直後や頓用でデキサメタゾンを使用しますが、そちらにても倦怠感が遅延し、化学療法の減量や中断という選択に繋がりが得る場合もしばしばである。ステロイド連用による易感染性や胃十二指腸潰瘍、骨粗鬆症、筋力低下、精神症状等といった有名な有害事象発現も避けたいところである。また、DTX+RAMの治療効果が高い故に長期的な継続を要する症例もあり、その場合の蓄積的な倦怠感がQOLを著しく損なうことも多い。人参養栄湯は、高齢者での易疲労感に対する効果が報告されており⁸⁾、われわれの経験した症例2でも有害事象としての倦怠感を軽減し、DTX+RAMによる治療を継続することができた。

有害事象は一旦発現してしまうと加速的に進行することがあり、口内炎に対する半夏瀉心湯の如く、予防として早めに対応薬剤を投与する場合もある。人参養栄湯もそのような戦略で用いることが有用かもしれない。また、有害事象増悪はPS⁹⁾の不良に繋がりが、これは化学療法の安定した継続実施を困難とする(表2)。非小細胞肺癌に対する殺細胞性化学療法レジメンでは、安全な投与のため、2以下のPSが求められることが多い。人参養栄湯は慢性閉塞性肺疾患患者のフレイルに対する効果が報告されており¹⁰⁾、化学療法中の肺癌患者のPS維持・向上についても有用な可能性がある。悪心や食欲不振、倦怠感に対する効果も含め、今後のさらなる研究発展が期待される。

結 論

人参養栄湯にて有害事象を制御し、有効な化学療法を継続することができた肺癌症例を経験した。

表2 Performance Statusのscore(文献9より一部改変)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

【参考文献】

- 1) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2024年版.
<https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/>
- 2) Kato H, et al.: A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy with Uracil-Tegafur for Adenocarcinoma of the Lung. *N Engl J Med* 350: 1713-1721, 2004
- 3) Matsuzawa R, et al.: Efficacy and safety of second-line therapy of docetaxel plus ramucirumab after first-line platinum-based chemotherapy plus immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (SCORPION): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial. *EClinicalMedicine* 66: 102303, 2023
- 4) 日本臨床腫瘍研究グループ. 有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳 JCOG版. <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/>
- 5) 張野 啓史 ほか: 食道癌治療における人参養栄湯の有用性. *phil漢方* 91: 16-19, 2022
- 6) Miyano K, et al.: Japanese Herbal Medicine Ninjinyoeito Mediates Its Orexigenic Properties Partially by Activating Orexin 1 Receptors. *Front Nutr* 7: 5, 2020
- 7) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. *Neuropeptides* 75: 58-64, 2019
- 8) Suzuki S, et al.: Safety and Effectiveness of Ninjin'yoeito: A Utilization Study in Elderly Patients. *Front Nutr* 6: 14, 2019
- 9) 日本臨床腫瘍研究グループ. ECOG のPerformance Status (PS) の日本語訳. <https://jcog.jp/doctor/tool/ps/>
- 10) Hirai K, et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. *J Altern Complement Med* 26: 750-757, 2020