

パクリタキセル・プラチナ系抗がん剤誘発 末梢神経障害に対する 甘草湯・倍量六味丸同時併用療法

医療法人朋愛会 サンタマリア病院 院長 田中 哲二

キーワード

- 抗がん剤
- パクリタキセル
- 末梢神経障害
- 六味丸
- 甘草湯

パクリタキセル・プラチナ系抗がん剤治療では、高率に末梢神経障害を発症し、しばしば抗がん剤治療中断や治療変更の原因となる。今回、漢方エキス剤併用によるしびれ改善効果を比較検討したところ、牛車腎気丸及びその主たる有効成分を含有する六味丸について用量依存性効果が認められた。また、この改善効果を甘草湯が増強するが、芍薬は阻害的に作用することも判明した。以上から、この種の末梢神経障害に対しては、甘草湯・倍量六味丸同時併用療法による漢方療法が強力な改善効果を示すと結論した。

はじめに

抗がん剤治療法の進歩は、進行がん患者の予後を改善している。しかし、一方で抗がん剤の慢性的な副作用が大きな臨床的問題となっている。特に、タキサン化合物やプラチナ製剤による末梢神経障害には際立って有効な薬剤がない。タキサン化合物の中でもパクリタキセル (PTX) の末梢神経障害は高頻度に発現する副作用であり、これに対しては牛車腎気丸が頻用されているが、一般的な通常1日量での効果は不十分である。

筆者は偶然にも、甘草湯の同時併用において牛車腎気丸単独と比して強力な末梢神経障害改善効果を発見した。そこで、がん患者の協力を得て、PTX/プラチナ製剤誘発末梢神経障害への新しい漢方エキス剤併用療法を検討した。

対象患者と結果

対象は、筆者が主治医として抗がん剤誘発末梢神経障害を漢方治療した末期卵巣がん患者6名(表)。全症例がPTXもしくはプラチナ製剤の単剤、ないしは併用化学療法で完全寛解した。症例1で新しい漢方併用効果を発見し、症例2から症例6まででは各種併用療法を試みた。

症 例

症例1 (併用漢方療法の発見のきっかけ)

49歳、卵巣がん、術後転移再発。PTX単剤寛解維持療法3コースを計画した。更年期障害に結合型エストロゲン0.625mg/日を内服していた。PTX投与1ヵ月前から、肩関節障害に甘草湯を3包分3(通常量)で継続内服していた^{1), 2)}。2コース後、四肢のしびれ、感覚異常が出現、雲の上を歩くような感覚で歩行できず車椅子生活となった。そこで牛車腎気丸3包分3(通常量)を追加処方すると、症状は軽減したが歩行困難は改善しなかった。この時、患者は相互作用を避けるため、故意に時間をあけて甘草湯及び牛車腎気丸を服用していたが、たまたま2剤を同時服用したところ、一回で劇的な症状改善を自覚し、その後同時内服を継続した。数日間で指先の僅かなしびれを残し、症状はほぼ消失、歩行障害も完治した。この患者は甘草湯・牛車腎気丸併用で、PTXを減量せずに予定通りの3コース目を完了した。

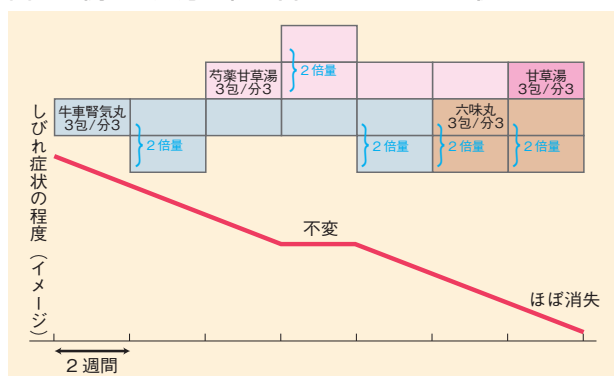
表 卵巣がん患者の抗がん剤誘発末梢神経障害に対する漢方エキス剤併用効果

症例	年齢	抗がん剤治療開始時の卵巣がんの状態	エストロゲン剤併用	しびれ治療開始までの投与漢方薬	末梢神経障害の直接原因になったタキサン系抗がん剤	末梢神経障害の直接原因になったプラチナ系抗がん剤	抗がん剤治療による抗腫瘍効果	抗がん剤誘発末梢神経障害に対する各種漢方エキス剤併用の効果の比較結果
1	49	全身転移再発	結合型エストロゲン0.625mg/日	なし	パクリタキセル	なし	完全寛解	甘草湯3包+牛車腎気丸3包 >牛車腎気丸3包有効 ×甘草湯3包無効
2	51	術後腹腔内巨大腫瘍残存	結合型エストロゲン0.625mg/日	十全大補湯	なし	シスプラチン	完全寛解	甘草湯3包+六味丸6包 >芍薬甘草湯3包+六味丸6包 >芍薬甘草湯3包+牛車腎気丸6包 >芍薬甘草湯3包+牛車腎気丸3包 =芍薬甘草湯6包+牛車腎気丸3包 >牛車腎気丸6包 >牛車腎気丸3包
3	73	術後腹腔内巨大腫瘍残存	エストリオール剤1mg/日	人參養榮湯	パクリタキセル	カルボプラチン	完全寛解	芍薬甘草湯3包+牛車腎気丸3包 >六味丸3包有効
4	53	全身転移	結合型エストロゲン0.625mg/日	なし	パクリタキセル	シスプラチン	完全寛解	芍薬甘草湯3包+六味丸6包 >芍薬甘草湯3包+牛車腎気丸6包 >芍薬甘草湯3包+牛車腎気丸3包
5	59	全身転移	エストリオール剤1mg/日	人參養榮湯	パクリタキセル	シスプラチン	完全寛解	芍薬甘草湯6包+牛車腎気丸6包 >甘草湯3包+六味丸3包
6	59	全身転移	エストリオール剤1mg/日	人參養榮湯	パクリタキセル	シスプラチン カルボプラチン	完全寛解	甘草湯3包+六味丸6包

症例2(症例1の検証と応用)

51歳、卵巣がん3c期。手術時、がん組織が小腸全体を巻き込み、切除不能と判断しそのまま閉腹した。術後からシスプラチン単剤治療を13コース行い、術後14年間がんの再発はない。術後より十全大補湯3包と結合型エストロゲン0.625mg/日を継続内服していたが、7コース終了の頃に耐容困難な四肢のしびれと知覚鈍麻を訴えたため、あらためて漢方療法を行った。処方組み合わせとしびれ症状の程度のイメージを図に示す。最終的にしびれ症状はほぼ消失した。

図 症例2 処方の組み合わせとしびれ症状



症例3～6の4例についても、抗がん剤誘発末梢神経障害に、症例1や症例2の効果を参考に、甘草湯、芍薬甘草湯、六味丸、牛車腎気丸を組み合わせ、自覚症状の軽減効果を比較した(表)。

考 察

PTXとカルボプラチンを併用するTC療法は卵巣がんの第一選択であり、子宮頸がんや子宮体がんにも最も有効性が期待できる治療法として広く臨床応用されている。しかし、PTXには強い末梢神経障害が高頻度に出現し、足先には長時間の正座から急に立ち上がったようなしびれを感じ、歩行障害を訴える患者が少なくない。手指先のしびれは、治療終了後1年以上続く患者もあり、比較的長期間残る副作用である。またPTXに次いで末梢神経障害の訴えが多いのはシスプラチンやオキサリプラチンであり、頻度は少ないがカルボプラチンやドセタキセルでも同様のしびれ感を併発する患者がいる。現在、牛車腎気丸通常1日量が抗がん剤誘発末梢神経障害に漫然と投与されているが、その効果は不十分である。牛車腎気丸については、知覚閾値を変えろという報告³⁾や血流改善作用⁴⁾などが示されているが、抗がん剤誘発末梢神経障害に対する作用機序は十分に解明されていない。症例1は、PTXによる末梢神経障害が早期出現し車椅子生活にまで陥った重症例であった。全く偶然に甘草湯との併用で劇的改善がみられたことから、より強力な治療法を探し、様々

な併用療法を試みた。その結果、本研究では、甘草湯・倍量六味丸同時併用療法が最善と結論した。

今回の観察結果で興味深いのは、附子が末梢神経障害軽減作用には大きな影響を与えていないという所見である。さらに六味丸も牛車腎気丸も、倍量投与で強い末梢神経障害軽減作用を認めており、六味丸成分生薬中に用量依存性神経障害軽減物質の存在が推測される。また注目すべきは、芍薬甘草湯の六味丸/牛車腎気丸効果増強作用である。芍薬甘草湯は、骨格筋系疼痛にも平滑筋系疼痛にも極めて短時間に著効する鎮痛剤である⁵⁾。この鎮痛作用には用量依存性効果がみられ、通常は2～3包頓服する。ところが、芍薬甘草湯による六味丸/牛車腎気丸の効果増強作用には用量依存効果は認められなかった。甘草湯は肩関節・頸部関節障害の特効薬で速効性が高く、芍薬甘草湯とは異なり、少量で効果を示すが¹⁾²⁾、今回の六味丸(牛車腎気丸)増強効果は甘草作用によるものであり、芍薬は甘草の作用に阻害的に働いていた。これは、肩頸関節への作用と同じ成分の関与を示唆するものである。

甘草湯(または芍薬甘草湯)単剤ではしびれ改善作用を認めなかったことから、しびれ改善作用そのものは六味丸成分に存在し、おそらくしびれ改善作用シグナルの上流を甘草由来成分が刺激していると考えられる。このシグナルの正体と有効生薬成分を見出せば、より効率的な抗がん剤誘発末梢神経障害の新治療薬開発につながるかもしれない。

症例1～6の臨床的観察結果から、PTX/プラチナ系抗がん剤誘発末梢神経障害に対する治療効果は、甘草湯3包(通常量)＋六味丸6包(倍量)の分3内服が最善と判定された。併用薬剤の検討から、この抗がん剤誘発神経障害には、エストロゲン製剤が無効であること、人参養栄湯や十全大補湯のような補剤も有効でないことが判明した。本論文での提示症例数は少ないが、六味丸(または牛車腎気丸)通常量＋甘草湯(または芍薬甘草湯)通常量を投与しただけの症例も筆者は数十例経験しており、自覚的しびれ軽減効果は100%全例に認めている。さらに別の漢方薬を検討すれば、新たな方剤が見つかる可能性もある。末梢神経障害に対するより強力な漢方療法の発見を期待したい。

【参考文献】

- 1) 田中哲二：漢方エキス製剤で根治しえた重症の更年期上肢挙上困難症の一例 実地医家のためのTHE KAMPO 2：p14-16, 1999.
- 2) Tanaka T, et.al.: Thawing of frozen shoulder in menopausal woman treated with a Japanese herbal medicine, Kanzo-to extract: report of two cases Clin Exp Obstet Gyn 27：p14-16, 2000.
- 3) 吉本英生ほか：タキサン製剤による末梢神経障害に対する牛車腎気丸の効果 - 振動感覚計を用いた他覚的な検討 - 産婦人科漢方研究のあゆみ 21：p94-98, 2004.
- 4) 猪狩俊ほか：骨粗鬆症の下肢冷感に対する牛車腎気丸の治療効果 - サーモグラフィーによる検討 - 漢方医学 25：p186-188, 2001.
- 5) 丁宗鑑：芍薬甘草湯 漢方医学 20：p362-369, 1996.