

閉経前乳癌術後の更年期様症状に対する加味帰脾湯の臨床的有効性の検討

足利赤十字病院 外科 副部長 戸倉 英之

キーワード

- 閉経前乳癌
- リュープロレリン酢酸塩
- 更年期様症状
- 加味帰脾湯

閉経前乳癌治療にリュープロレリン酢酸塩(LH-RHa)を投与することによって血中エストロゲン(E₂)値が閉経期レベルまで低下し月経が停止する。この急激なE₂の持続的低下に伴い更年期様症状が出現することがある。今回、閉経前乳癌術後のLH-RHa投与患者において、特に鬱などの神経症状を強く訴える患者に加味帰脾湯を投与し、臨床的有効性を検討した。

はじめに

我が国における乳癌は、40歳代が好発年齢であることが特徴である。この年代の患者の特徴として、更年期障害が出現し始め精神的に不安定になりやすい、また癌の予後に対する不安があり精神的なダメージを負いやすい状態にあることが挙げられる。

さらに、閉経前乳癌治療に用いられるLH-RHaは、Gn-RH受容体のdown regulationをもたらし、投与開始から1ヵ月程度で血中E₂値が閉経期レベルまで低下することで、月経が停止する。この急激なE₂の持続的低下に伴い更年期様症状である、鬱、不眠、めまい、肩こり、頭痛、ほてり、熱感、のぼせ、発汗等が出現することがある。今回、閉経前乳癌術後のLH-RHa投与患者において、特に鬱などの神経症状を強く訴える患者に、加味帰脾湯を投与し、臨床的有効性を検討した。

対象と方法

平成22年4月～平成23年3月の間に、当院にて乳癌手術後、LH-RHaを投与した患者は29例であり、そのうち鬱などの神経症状を強く訴えた6例を対象とした(表1)。この6例に対し、加味帰脾湯を12週間、1日7.5gを分2で投与した。更年期様症状はクッパーマン指数により評価し、投与開始時および投与

表2 クッパーマンの更年期指数表

症状の種類	症状の程度	評価度
① 顔がほてり汗をかきやすい	3・2・1・0	4
② 手足がしびれ、感覚が鈍くなる	3・2・1・0	2
③ 寝つけず、目を覚ましやすい	3・2・1・0	2
④ 興奮しやすく神経質になった	3・2・1・0	2
⑤ くよくよし、憂鬱になる	3・2・1・0	1
⑥ めまいや吐き気がする	3・2・1・0	1
⑦ 疲れやすい	3・2・1・0	1
⑧ 肩や腰、手足の節々が痛い	3・2・1・0	1
⑨ 頭が痛い	3・2・1・0	1
⑩ 心臓が動悸する	3・2・1・0	1
⑪ 皮膚をアリが這う感じがする	3・2・1・0	1

①～⑪までのそれぞれの「症状の程度」について [3: 強度、2: 中等度、1: 軽度、0: なし] の4段階の評価をつけ、「評価度」の数値を掛けた値とする。

参考: Kupperman, H.S., et al.: J. Clin. Endocrinol., 13: 688, 1953. 一部改変

表1 症例一覧

症例No	年齢	身長	体重	リュープロレリン酢酸塩投与期間(加味帰脾湯開始まで)	更年期様症状	乳癌ステージ	既往歴	合併症	前治療	併用薬	クッパーマン指数			
											投与前	投与後1ヵ月	投与後2ヵ月	投与後3ヵ月
1	44	160	61	3ヵ月	軽症	I (T1N0M0)	なし	なし	なし	タモキシフェンクエン酸塩	8	2	4	4
2	54	155	45	3ヵ月	軽症	I (T1N0M0)	なし	なし	エキセメスタン	エキセメスタン アルファカルシドール ロキソプロフェンナトリウム レバミピド	13	13	11	5
3	48	160	55	9ヵ月	重症	II A (T2N0M0)	鬱	花粉症	なし	タモキシフェンクエン酸塩 アモキシシリン センソシド	36	31	20	17
4	50	162	53	1年3ヵ月	軽症	I (T1N0M0)	なし	なし	なし	タモキシフェンクエン酸塩	8	10	7	8
5	40	160	50	1年9ヵ月	重症	I (T1N0M0)	なし	花粉症 統合失調症	なし	フェキソフェナジン塩酸塩 モンテルカストナトリウム 大建中湯、オメプラゾール	51	51	51	50
6	44	150	53	2年6ヵ月	軽症	II A (T1N1M0)	なし	不眠症	EC	タモキシフェンクエン酸塩 プロチゾラム	14	10	19	19

後4、8、12週目に調査した。また、更年期様症状の重症度は、クッパーマン指数の数値によって、20以下は軽症、21~34は中等症、35以上は重症と定義した(表2)。また有効性は、クッパーマン指数の数値を加味帰脾湯投与前と比較し、投与3ヵ月後に50%以上改善した場合を「有効性あり」と判断した。

年齢40~54歳(中央値46歳)。乳癌のステージは、Stage I:4例、IIA:2例。LH-RHaの投与期間は3ヵ月~2年6ヵ月(中央値12ヵ月)。鬱症状は、LH-RHa投与1ヵ月頃から発現し、軽症4例、重症2例であった。

結果

加味帰脾湯の有効性は、6例中3例に認められた。有効性があった3例の更年期様症状の重症度は軽症2例、重症1例であった。クッパーマン指数において、有効例のうち2例は加味帰脾湯投与1ヵ月後から鬱症状の改善が認められ、他の1例は、投与2ヵ月後から改善が徐々に認められた。

症例

症例1(軽症、乳癌ステージI)(図1)

加味帰脾湯投与により、クッパーマン指数は投与前8から、投与3ヵ月後には4に改善した。もともとホットフラッシュのない症例であり、症状別に「憂鬱」(3→1)、「疲労倦怠感」(2→1)、「頭痛」(1→0)に改善が認められた。

図1 症例1



図2 症例2



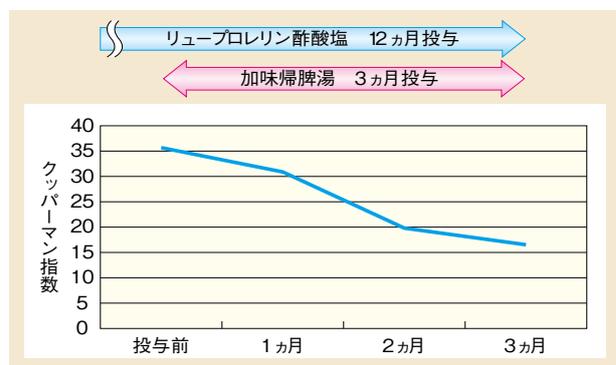
症例2(軽症、乳癌ステージI)(図2)

加味帰脾湯投与により、クッパーマン指数は投与前13から、投与3ヵ月後には5に改善した。症状別には「不眠」(1→0)、「疲労倦怠感」(1→0)、「頭痛」(1→0)に改善が認められた。

症例3(重症、乳癌ステージII A)(図3)

加味帰脾湯投与により、クッパーマン指数は投与前36から、投与3ヵ月後には17に改善した。症状別には「憂鬱」(3→1)、「疲労倦怠感」(3→1)、「不眠」(3→1)、「心悸亢進」(3→1)などに改善が認められた。ホットフラッシュは3→2と推移した。

図3 症例3



まとめ

乳癌手術後、LH-RHaを投与し、更年期様症状を呈した6例に加味帰脾湯を投与したところ、3例に有効性を認めた。加味帰脾湯有効例は、LH-RHaの投与開始から加味帰脾湯の投与開始までの期間が短い症例であった。したがって乳癌手術後にLH-RHaを投与し更年期様症状を呈した症例には、加味帰脾湯を早期から投与することで症状を軽減できる可能性が示唆された。また、加味帰脾湯はその構成生薬より、鬱などの神経症状を強く訴える患者に有効性がある可能性が示唆された(図4)。今後更に症例を積み重ね検討していきたい。

図4 加味帰脾湯の構成生薬と薬能

精神的ストレスに伴う「気血両虚」の状態に適する

柴胡 (3)	大棗 (1.5)
山梔子 (2)	竜眼肉 (3)
黄耆 (2)	酸棗仁 (3)
人參 (3)	遠志 (1.5)
白朮 (3)	当帰 (2)
茯苓 (3)	生姜 (0.5)
甘草 (1)	木香 (1)

- 安神 (酸棗仁、遠志、茯苓、竜眼肉、大棗)
鎮静・催眠作用をもち不安感・焦燥感を除く
- 清熱瀉火 (柴胡、山梔子)
精神的ストレスによる緊張、抑鬱感、イライラ、のぼせ、ほてりなどを鎮静する