

進行期神経膠芽腫に対する 柴苓湯の臨床効果

筑波大学附属病院 水戸地域医療教育センター 准教授
茨城県厚生連総合病院 水戸協同病院 脳神経外科
筑波大学 医学医療系 脳神経外科(茨城県) 柴田 靖

進行期神経膠芽腫症例に対する柴苓湯の臨床効果を検討した。進行期神経膠芽腫8例(うち7例が開頭脳腫瘍摘出術後に術後放射線療法を実施)にテモゾロミド+インターフェロン β の免疫化学療法と柴苓湯の併用治療を行い、画像診断にて腫瘍サイズを検討した。2例が生存投与中で6例が死亡し、腫瘍の増大による死亡は2例であった。柴苓湯を半年以上の内服できた症例に生存期間の延長がみられ、4ヵ月以下の症例では生存期間の延長はみられなかった。この結果から、柴苓湯は進行期神経膠芽腫に有用と思われる。

Keywords 柴苓湯、悪性脳腫瘍、神経膠芽腫、脳浮腫

緒言

頭蓋内に発生する脳腫瘍には脳実質から発生するもの、実質外から発生するもの、転移性の3種類がある。脳は主にニューロンとグリア細胞からなり、グリア細胞が悪性腫瘍となったものがグリオーマ(神経膠腫)である。

神経膠芽腫(グリオブラストーマ)は脳実質から発生する脳腫瘍の中でもっとも多く、もっとも悪性で予後不良である。神経膠芽腫は浸潤性であり、正常脳に浸潤すると腫瘍と正常脳の境界が不明瞭となる。脳は部位ごとに機能があり、運動中枢を切除すれば片麻痺、言語中枢を切除すれば失語となる。これらの中枢から離れた神経膠芽腫に対して腫瘍周囲の正常脳を含めて拡大摘出しても、残存脳から必ず再発する。神経膠芽腫の浸潤はCTやMRIなどの画像ではとらえられず、発見された時点ですでに正常脳に広く浸潤していることが病理学的検討にて明らかにされている。手術後は放射線治療、抗がん剤による化学療法が標準治療である。しかし、これらの治療を行っても神経膠芽腫の予後は不良で、平均1年程度である。

神経膠芽腫の周囲には脳浮腫が発生する。これは腫瘍の浸潤と腫瘍そのものの血液脳関門の破たんによる。濃グリセリン・果糖注射液、D-マンニトールなどは浸透圧利尿薬であり、脳浮腫を一時的に減らすことができるが、作用時間は極めて短く、1日3回から4回の点滴静注が必要となる。ステロイドは血液脳関門の修復に有用であり、脳浮腫を減少させるが、神経膠芽腫に対する抗腫瘍効果はない。したがって、進行期神経膠芽腫ではステロイド

や濃グリセリン・果糖注射液などが長期に必要となることが多い。

濃グリセリン・果糖注射液の副作用としてはナトリウムが多く含まれているため高ナトリウム血症を起こしやすく、浸透圧利尿薬であるため腎機能障害や血液浸透圧が上昇している症例では効果がない。ステロイドは長期の大量投与を行うと、耐糖能障害、易感染性、肥満などの合併症リスクが高くなる。したがって、濃グリセリン・果糖注射液もステロイドも長期継続は問題が多い。

柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤であり、ステロイド様作用と利尿作用を有する、市販されている医療用漢方薬である。柴苓湯や五苓散の硬膜下血腫などへの応用の報告は多くあるが、悪性脳腫瘍に対する応用の報告はほとんどない。そこでわれわれは進行期神経膠芽腫症例に柴苓湯を投与し、その臨床効果を検討した。

代表症例

症例は74歳の男性。201X年5月より記憶力障害、右片麻痺にて発症。6月に近医受診し、頭部MRIにて左前頭葉脳腫瘍と診断した。7月に開頭脳腫瘍摘出術を行い、神経膠芽腫と診断した。8月よりプロトン放射線治療(96.6Gy)とテモゾロミドの併用治療を行った。その後、テモゾロミド+インターフェロン β の免疫化学療法を外来で継続した。

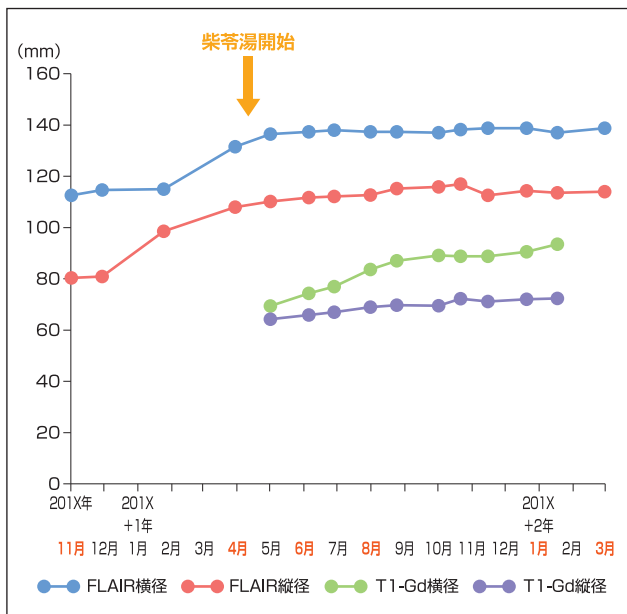
翌年より意識障害が進行し、経口摂取不能となり、経管栄養に移行した。四肢麻痺が進行したため入院して濃

グリセリン・果糖注射液を開始したが、症状の改善はなかった。その後、濃グリセリン・果糖注射液は中止し、経管から柴苓湯の投与を開始したが、症状の変化はなかった。経管栄養のまま自宅へ退院し、免疫化学療法のたびに入院を繰り返した。

翌年に嘔吐、誤嚥があり、胃瘻を増設した。その後、消化管出血、胸水が出現し、精査にて胸腹部の多発腫瘍と診断したが、それ以上の精査治療適応はなく、保存的に加療した。発症から2年で消化管出血にて死亡した。

頭部MRIにおける腫瘍のサイズを図1, 2に示す。FLAIR像における腫瘍と脳浮腫のサイズは、柴苓湯開始後はあまり変化がみられなかった。一方、造影される腫瘍サイズは柴苓湯開始後も徐々に増大を示した。この症例の初期は腎機能がやや不良であり、造影MRIは初期にはあまり撮像しなかった。

図1 MRIにおける腫瘍サイズ



対象

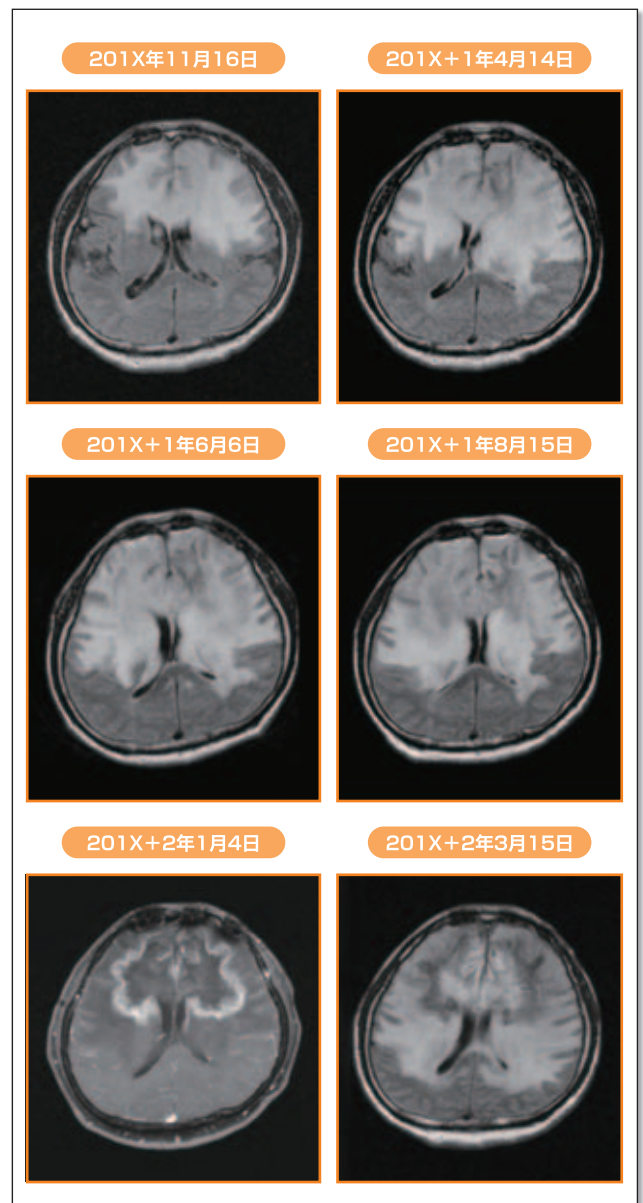
これまで、進行期神経膠芽腫と診断した8例の年齢は38歳から86歳。男性4例、女性4例。このうち7例は手術にて組織診断を得ているが、残りの1例は高齢のため手術を希望せず、組織診断は得ていない。手術を施行した7例では術後放射線治療を行い、そのうち5例は再手術、追加放

射線治療を行っている。全例にテモゾロミド+インターフェロンβの免疫化学療法を可能な限り行った。

方法

柴苓湯は、本院入院後に他に有効な治療法がない進行期より開始した。投与量は通常の漢方薬の投与量で2.7g1日3回の食間投与である。経口摂取が不可能な場合は、経鼻胃管より投与した。画像所見、投与後の経過を検討した。

図2 各時期のMRI



結果

2例は生存投与中で、死亡した6例の柴苓湯の投与期間は1～12ヵ月、平均4.8ヵ月、中央値3ヵ月であった。消化管出血のため1例で中止したが、5例が死亡直前まで投与した。柴苓湯の投与に伴う合併症は間質性肺炎、劇症肝炎、低カリウム血症などが報告されているが、今回はみられていない。死亡原因は1例が他の悪性腫瘍、消化管出血、1例が高血糖性昏睡、1例は肺炎である。3例は中枢神経死であるが、1例はMRI画像にて腫瘍の増大はみられず、脳腫瘍の増大による死亡は2例のみであった。濃グリセリン・果糖注射液を投与していた4例は柴苓湯投与により中止できた。ステロイドは4例に投与しており、2例で中止した。柴苓湯のみの効果による腫瘍の縮小は認めなかった。発症から死亡までの期間は4～35ヵ月、平均19.7ヵ月、中央値22ヵ月であり、柴苓湯投与開始から死亡までの期間は1例で13ヵ月、1例で8ヵ月、他は4ヵ月以下であった。死亡例の柴苓湯投与開始時の全身状態を示すKarnofsky performance status (KPS)は50以下で、予後の指標となるRadiation therapy oncology group recursive partitioning analysis (RTOG RPA)はStage VIである。Stage VIの予後は5ヵ月であり、柴苓湯による生存期間延長は2例に認められた。柴苓湯の内服が4ヵ月以下の症例では生存期間の延長はみられず、半年以上内服できた症例で生存期間が延長した。

考察

柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤であり、小柴胡湯の証(軽度の虚証)と五苓散の証(むくみ、尿量減少、頭痛、嘔吐など)の両方に効果が期待でき、ステロイド様作用と利尿作用を有する。ステロイド様作用は副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(Corticotropin releasing hormone: CRH)による副腎皮質刺激ホルモン(Adrenocorticotrophic hormone: ACTH)の分泌を上昇させ、コルチゾールを分泌させる^{1,2)}。内因性のステロイドを誘導し、抗脳浮腫、抗炎症作用を示す。外部から投与するステロイドとの比較研究の報告がないため定量的には明らかでないが、柴苓湯は低用量ステロイドと同様の効果が期待でき、内因性コル

チゾールの誘導により長期投与しても、一般のステロイドのような副作用は少ないと考えられる。柴苓湯、五苓散の利尿作用は細胞膜アクアポリン機能制御により水透過性を調整していると考えられている。浮腫があれば尿量を増加し、脱水があれば尿量を減少させる。水分調整のみで電解質への影響は少ないと報告されている³⁾。柴苓湯と五苓散は慢性硬膜下血腫、脳浮腫、四肢浮腫などへの有用性の報告が散見されるが⁴⁾、悪性脳腫瘍に対する報告はほとんどない。最終的な有用性はランダム比較試験が必要であろう。

しかし、末期の症例では治療目的が延命か生活の質(Quality of life: QOL)か症例ごとに異なる。2013年より分子標的治療薬のペバシズマブがわが国でも保険適応となり、脳浮腫に対して有用性が報告されている。ペバシズマブにより延命効果、QOL改善効果は認められているが限定的であり、副作用もある⁵⁾。臨床現場では有用性がある治療を可能な限り行うことが医療者と家族の希望であり、高価な新薬よりも安価な漢方薬は賢明な選択肢であると考えられる。

結論

進行期神経膠芽腫例において、通常量の柴苓湯は副作用なく、濃グリセリン・果糖注射液やステロイドの中止が可能である。延命効果、最適な投与量、投与時間等は今後の多数例での検討を要するが、腫瘍の増大による死亡は6例中2例のみであり、有効な治療法のない進行期神経膠芽腫に有用と思われる。

【参考文献】

- 1) Nakano Y, et al.: Saireito (a Chinese herbal drug)-stimulated secretion and synthesis of pituitary ACTH are mediated by hypothalamic corticotropin-releasing factor, *Neurosci Lett*, 160 (1): 93-95, 1993
- 2) 中野頼子 ほか: 柴苓湯によるヒト視床下部-下垂体-副腎系への影響, *ホルモンと臨床*, 41 (7): 725-27, 1993
- 3) 松田宗人 ほか: 柴苓湯の利尿作用, *和漢医薬学会誌*, 10 (3): 204-209, 1993
- 4) 北原正和: 慢性硬膜下血腫に対する柴苓湯の治療効果, *漢方医学*, 34 (1), 54-58, 2010
- 5) Johnson DR, et al.: Glioblastoma survival in the United States improved after Food and Drug Administration approval of bevacizumab: a population-based analysis, *Cancer*, 119 (19): 3489-3495, 2013