

婦人科悪性腫瘍治療後の卵巣機能喪失により生じる不定愁訴に対する加味逍遙散の臨床効果

大阪大学大学院 医学系研究科 産科学婦人科学教室 (大阪府) 澤田 健二郎

婦人科悪性腫瘍の治療後の患者には、臓器の喪失感や再発への恐怖等の精神的な不安、若年患者ではエストロゲンの減少による身体症状でQOLの著しい低下等がみられる。漢方薬は身体症状のみならず精神症状の治療にも適用可能である。本稿では、婦人科悪性腫瘍治療後患者の不定愁訴に対する加味逍遙散の有効性の検討について報告する。

Keywords 加味逍遙散、不定愁訴、婦人科悪性腫瘍

はじめに

食生活の欧米化による肥満の増加や性交開始年齢の若年化により、婦人科悪性腫瘍患者は年々増加している。その病態に応じて手術、抗瘍剤、放射線療法が行われるが、いずれにしても治療により卵巣機能の廃絶は殆どの場合避けられない。若年者の卵巣摘出患者では、術後に急激な体内のエストロゲンの減少によりほてりやのぼせなどの身体症状や、不安・焦燥感といった精神症状が強く現われ、患者のQOLを著しく損なう。これらの症状はいわば更年期障害患者の不定愁訴と類似し、ホルモン補充療法などが奏効するが、進行子宮内膜癌患者や卵巣癌患者へのホルモン補充療法の安定性は確立していない。

漢方薬は身体症状のみならず、精神症状などの不定愁訴に対しても治療が可能である。加味逍遙散は更年期障害の不定愁訴に対する有効性が数多く報告されており産婦人科領域で広く認知されている漢方薬である。

本研究では当院における婦人科悪性腫瘍治療後患者の不定愁訴に対する加味逍遙散の有効性の検討を行った。

対象

婦人科悪性腫瘍治療後の患者で、2012年11月～2015年12月の間に大阪大学附属病院産婦人科を外来受診し、更年期関連症状を訴えた患者を対象とした。そのうち本試験に文書による同意を得られたものを本研究の調査対象とした。他の漢方製剤・生薬製剤で治療中の患者やホルモン補充療法を実施中の患者は除外した。

調査方法

調査薬剤はクラシエ加味逍遙散料 (KB-24) エキス細粒

6.0g/日を用い、1日2回、食前または食間に原則8週間投与した。尚、使用中の薬剤は継続し、原則として薬剤の変更は行わないこととした。

調査項目

(1) 患者背景

調査開始前に対象患者の年齢、身長、体重、現病歴、卵巣摘出日、合併症、既往歴について調査した。

(2) 自覚症状

クッパーマン更年期障害指数安部変法 (以下KI) を用いた問診票によりKIの総点とKIの下位項目について調査を行った。

(3) 有害事象

4週ごとに来院していただき、有害事象の有無をCTCAE v4.0に基づき判定した。

表 有効性解析対象の患者背景

年齢(歳)	44.2±6.5(33~55)
身長(cm)	157.6±6.0
体重(kg)	55.2±18.0
原疾患()内は症例数	子宮体癌(8)、子宮頸癌(5)、卵巣癌(2)
合併症()内は症例数	糖尿病(1)、高血圧症(1)

mean±SD

図1 KIの総点の推移

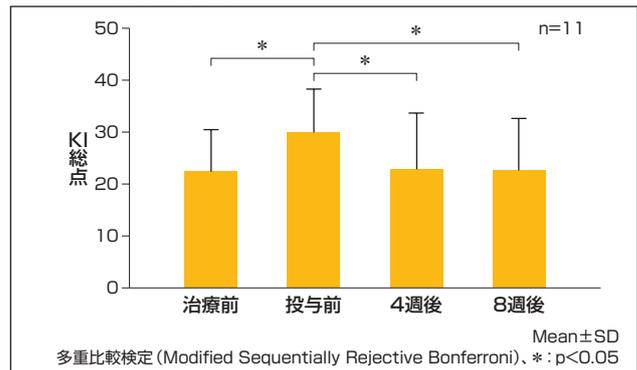
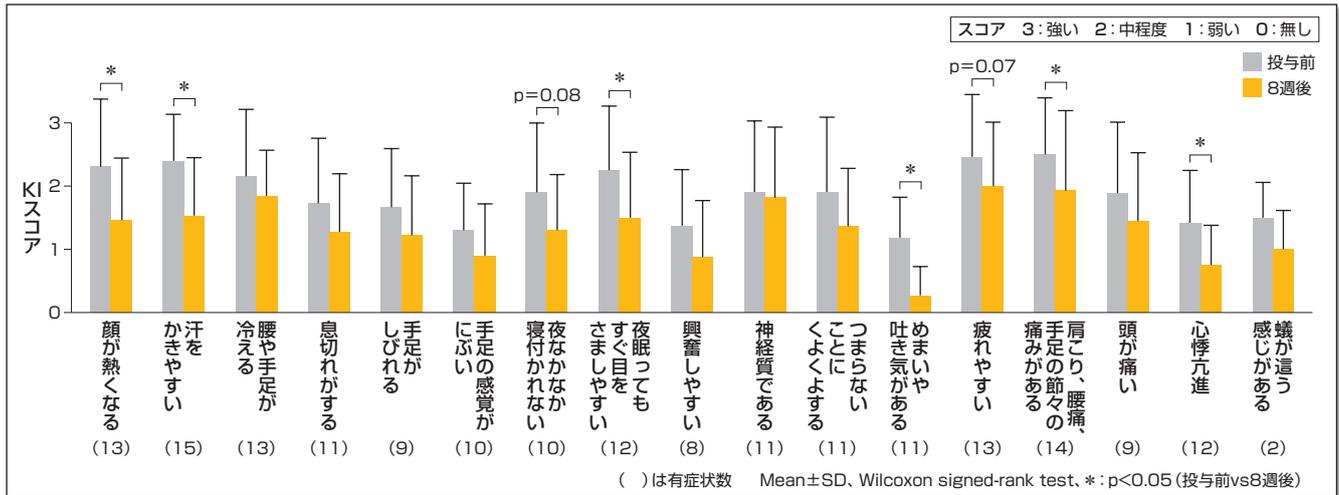


図2 KIの下位項目



結果

1. 患者背景

登録症例は16例であった。1例が脱落(理由：来院せず)したため、15例で解析を行った。有効性解析対象の患者背景を表に示した。

2. KIの推移(図1)

対象患者15例のうち欠測を除く11例のKIの推移を示す。KIの総点は、術前と比較して有意に上昇していた。また、加味逍遙散の投与により4週および8週で投与前と比較して有意な低下が認められた。

3. KIの下位項目(図2)

症状を有する患者を対象に加味逍遙散投与前後のスコアの推移について検討したところ、6項目で有意な改善、2項目で改善傾向が認められた。

4. 安全性

調査期間中、調査薬剤によると思われる副作用は認められなかった。

考察

対象患者における婦人科悪性腫瘍治療後患者の不定愁訴は、図1に示すとおり、術前と比較して術後有意にKIが上昇したことから症状の発現が確認できた。また、これらの症状に対する加味逍遙散の有効性が示唆された。

加味逍遙散は周期閉や卵巣摘出後の更年期症状(または更年期様症状)に頻用されるが、その機序が近年解明されつつある。基礎研究としては、中枢性ホットフラッシュラットの皮膚温上昇を抑制したという報告がある¹⁾。また、ホットフラッシュの発現とIL-8やMIP-1βおよびIL-6との関連が示唆されており、加味逍遙散はそれらの上昇を抑制することが報告されている²⁾。また、柴胡による鎮静作用³⁾や、牡丹皮に含まれる精油成分であるペオノールによる鎮

静・鎮痛作用⁴⁾、および、薄荷に含まれるメントールに感情尺度の「緊張」、「怒り」、「抑うつ」の抑制作用⁵⁾が報告されておりこれらが寄与した結果であろうと考えられる。

加味逍遙散は漢方医学的に、肝気鬱結(憂鬱感や怒りっぽい、イライラする、など)の症状に用いられる。肝気鬱結が続くと、自律神経系の過興奮に伴う頭痛やのぼせ、顔面紅潮、不眠などの熱証が生じる。これらに対し、加味逍遙散に含まれる柴胡・薄荷・芍薬による疏肝解鬱や、牡丹皮・山梔子による清熱作用が働くと考えられる。また、加味逍遙散には疏肝解鬱による気の滞りや血の滞りを改善する作用があることから、身体的な痛みの改善に繋がったと思われる。ところで、加味逍遙散には同じ名前の漢方薬でありながら構成生薬の種類が異なる「同名異方」が存在する。本研究では補気作用がある白朮が配合されている加味逍遙散を使用したことから、「疲れやすい」といった項目にも効果があったと考えられる。以上より、加味逍遙散は気血のバランスを整えることにより、卵巣喪失後の様々な不定愁訴に対して効果が認められたと考える。

まとめ

卵巣機能を喪失した患者で発生した愁訴に対し、漢方製剤である加味逍遙散の有効性が示唆された。

【参考文献】

- 野口将道 ほか: 更年期障害に対する漢方薬の作用機序の解明. 産婦人科漢方研究のあゆみ 23: 28-34, 2006
- 安井敏之: ホットフラッシュを伴う更年期女性に対する漢方薬の血中サイトカインへの影響. 漢方医学 36: 47-49, 2012
- 高木敬次郎 ほか: 柴胡の薬理学的研究(第1報) CRUDE SAIKOSIDESの毒性ならびに中枢抑制作用. 薬学雑誌 89: 712-720, 1969
- 原田正敏 ほか: 牡丹皮の薬理学的研究(第1報) ペオノールの中枢作用. 薬学雑誌 89: 1205-1211, 1969
- 宮崎良文 ほか: 精油の吸入による気分の変化(第1報) 瞳孔光反射・作業能率・官能評価・感情プロフィール検査に及ぼす影響. 木材学会誌 38: 903-908, 1992