

## 【文献レビュー】

# 婦人科悪性腫瘍治療後の更年期様症状に対する漢方薬治療の可能性の検討

原著論文 Akihiko Yoshimura, et al.: Effect of Japanese Kampo Medicine Therapy for Menopausal Symptoms after Treatment of Gynecological Malignancy. *Obstetrics and Gynecology International*: Article ID 9475919: 6pages, 2018: DOI: 10.1155/2018/9475919

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

婦人科悪性腫瘍治療後患者の不定愁訴に対する漢方薬治療の有効性を検討し、加味帰脾湯と加味逍遙散の改善効果を比較検討した報告を *Obstetrics and Gynecology International* に投稿した。その内容について要約して紹介する。

**Keywords** 加味帰脾湯、加味逍遙散、婦人科悪性腫瘍治療後不定愁訴

### はじめに

婦人科悪性腫瘍の患者は年々増加している。その病態に応じて手術、抗がん剤、放射線療法が行われるが、いずれにしても治療の結果、卵巣機能の喪失は殆どの場合避けられない<sup>1)</sup>。卵巣機能を失うと、エストロゲンの減少が起こり、ほてりや発汗などの身体症状や、不安・焦燥感といった精神症状が現れ、患者のQOLが著しく損なわれる。これらの症状は更年期障害患者の不定愁訴と類似し、ホルモン補充療法が奏効するが、子宮内膜癌などのエストロゲン依存性腫瘍治療患者に対する安全性が十分に確立していない<sup>1-3)</sup>。

本邦においては漢方薬が不定愁訴に用いられており、卵巣機能消失による更年期様症状にも使われている<sup>4-5)</sup>。中でも加味帰脾湯は、更年期障害の不定愁訴に対する有効性が報告されており<sup>6-7)</sup>、基礎薬理としても自律神経失調症<sup>8-11)</sup>や不眠<sup>12)</sup>に関する報告があることから、卵巣機能喪失後の様々な症状に高い有効性が期待される。また、加味逍遙散は卵巣摘出患者の不定愁訴に対して改善効果が報告されている<sup>13)</sup>。しかし、現在までの漢方薬を処方すれば良いかという明確な基準はない。

そこで、われわれは婦人科悪性腫瘍治療後患者の不定愁訴に対する加味帰脾湯と加味逍遙散の改善効果を比較検討し、*Obstetrics and Gynecology International* に投稿した。以下、その内容について要約して紹介する。

### 対象

大阪大学医学部附属病院で2012年11月～2015年12月

の間に、婦人科悪性腫瘍治療を受けた患者のうち、治療後に症状を訴えクッパーマン更年期障害指数 (Kupperman Menopausal Index : KI) (安部変法)<sup>14)</sup>の総点が21点 (中等度) 以上であった患者を対象とした。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、アルドステロン症、ミオパシー、低カリウム血症の既往歴あるいはその疑いのある患者は除外した。

### 調査方法

対象患者を単純ランダム化 (封筒法) で2群に分け、それぞれ加味帰脾湯群 (以下、KKT群) と加味逍遙散群 (以下、KSS群) とする実薬対照並行群間比較試験とした。調査開始前に患者背景として対象患者の年齢、身長、体重、現病歴、合併症について調査した。調査薬剤はクラシエ加味帰脾湯 (KB-49) エキス細粒7.5g/日、対照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、それぞれ8週間投与した。なお、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。自覚症状について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。安全性評価として、調査期間中の有害事象発現の有無について調査を行った。

### 結果

登録症例は33例であり、それぞれKKT群18例、KSS群15例であった。KKT群で3例 (因果関係不明の有害事象2例、患者自己判断1例)、KSS群で1例 (転居) が脱落し、

KKT群のうち1例で欠損値が存在したため、薬剤の有効性評価についてはKKT群14例、KSS群14例で解析を行った。登録症例の患者背景を表1に示す。いずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。

## KIの総点の推移

KIの総点の推移を図に示す。各群とも薬剤投与前のKIの総点は、婦人科悪性腫瘍治療前と比較して有意に上昇していた。なお、群間で差は認められなかった (data not shown)。薬剤投与後はいずれもKIは低下し、4週後および8週後ともに薬剤投与前と比較して有意な改善が認められた。

## KIの下位項目

KKT群とKSS群の各症状における改善効果について表2に示す。各症状のうち有意な改善が認められた項目は、KKT群では3項目、KSS群では6項目であった。

## 安全性

調査期間中、KKT群で下痢が1例、手足の指の関節痛が1例に認められ、投与を中止した。いずれも調査薬剤との因果関係は不明であった。

表1 患者背景

	加味帰脾湯群 (KKT群)	加味逍遙散群 (KSS群)
n数	18	15
年齢(平均、歳)	45.9	44.2
BMI(平均)	22.0	21.9
原疾患(重複あり)		
卵巣癌	7	2
子宮癌	5	7
子宮頸癌	5	6
卵巣境界悪性腫瘍	1	
子宮頸癌の上皮内癌	1	
初回治療		
両側卵管卵巣摘出術(BSO)	15	12
BSO以外の外科手術	1	2
同時化学放射線療法	2	1
合併症		
高血圧	1	1
糖尿病		1
うつ	1	
腎細胞癌	1	
深部静脈血栓症	1	
クローン病	1	
全身性エリテマトーデス	1	
肺塞栓症	1	

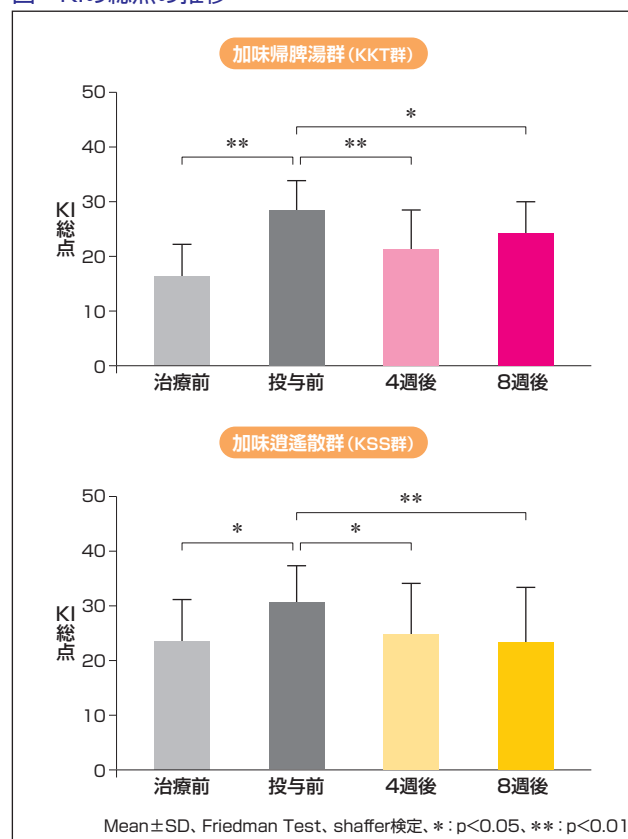
## 考察

漢方薬は患者の状態を表す「証」に従って処方されるが、一般臨床医には「証」を理解し難い。そこでKIの下位項目のうち改善が認められた項目と各薬剤の漢方医学的な使用目標を照らし合わせるにより、両薬剤の使い分けが可能かどうか考察した。

KKTの使用目標は「寝つきが悪い、よく目がさめる、驚きやすい、不安感、頭がふらつく、動悸」の症状がある者である。今回、「夜眠ってもすぐ目をさましやすい」項目に加え、めまいや吐き気、心臓の動悸が改善したことから、KKTの使用目標とおおよそ合致していた。一方、KSSは「憂鬱感や怒りっぽい、イライラする」の症状やそれらの症状が慢性化し、「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」が生じたものに用いられる。KSS群のみで改善した項目に「顔が熱くなる」、「汗をかきやすい」があり、これらもよく合致していた。その他に「肩こり、腰痛、手足の節々の痛みがある」の項目で改善が認められた。

以上より、KKTは不眠を中心に動悸や息切れなど心拍動の異常が見られる場合に、KSSはのぼせや発汗を中心とし、めまいや身体の痛みなどの身体の不調が特に認められる場合に適している可能性が考えられた。これらの検討を

図 KIの総点の推移



通じて、婦人科悪性腫瘍治療後の患者に対するそれぞれの症状に対応した個別化治療が可能になり、その結果患者の

QOLの向上に寄与することができると期待される。

表2 KIの下位項目

症状群	症状	加味帰脾湯群(KKT群)	加味逍遙散群(KSS群)
		p-value(投与前 vs 8週後)	p-value(投与前 vs 8週後)
血管運動神経障害様症状	① 顔が熱くなる(ほてる)	n.s.	*
	② 汗をかきやすい	n.s.	*
	③ 腰や手足がひえる	n.s.	n.s.
	④ 息切れがする	n.s.	n.s.
知覚障害様症状	⑤ 手足がしびれる	n.s.	n.s.
	⑥ 手足の感覚がにぶい	n.s.	n.s.
不眠	⑦ 夜なかなか寝つかれない	n.s.	n.s.
	⑧ 夜眠ってもすぐ目をさましやうい	*	*
神経質	⑨ 興奮しやすい	n.s.	n.s.
	⑩ 神経質である	n.s.	n.s.
憂うつ	⑪ つまらないことにくよくよする(ゆううつになることが多い)	n.s.	n.s.
めまい	⑫ めまいや吐き気がある	*	*
全身倦怠感	⑬ 疲れ易い	n.s.	n.s.
関節痛・筋肉痛	⑭ 肩こり、腰痛、手足の節々の痛みがある	n.s.	*
頭痛	⑮ 頭が痛い	n.s.	n.s.
心悸亢進	⑯ 心臓の動悸がある	*	*
蟻走感	⑰ 皮膚をアリがはうような感じがする	—	n.s.

Wilcoxon signed-rank test, \* : p<0.05

【参考文献】

- 1) Singh P, et al.: Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas* 65: 190-197, 2010
- 2) Li D, et al.: Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 139: 355-362, 2015
- 3) Ayhan A, et al.: Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *International Journal of Gynecological Cancer* 16: 805-808, 2006
- 4) Yu F, et al.: Traditional Chinese medicine and Kampo: a review from the distant past for the future. *Journal of International Medical Research* 34 : 231-239, 2006
- 5) Yakubo S, et al.: Pattern classification in Kampo medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (eCAM)*2014 Article ID 535146: 5, 2014
- 6) 千村哲朗 ほか: 更年期障害時の不定愁訴に対する加味帰脾湯の臨床効果(Ⅱ). *診療と新薬* 29: 697-703, 1992
- 7) 相良祐輔 ほか: 更年期障害に対する加味帰脾湯の使用経験—特に、自・他覚的組み合わせ評価法を用いて—. *産科と婦人科* 60: 290-296, 1993
- 8) 盛政忠臣 ほか: ラットの老化に伴うサーカディアンリズムの変化と神経化学的变化に対する加味帰脾湯の作用. *和漢医薬学雑誌* 13: 366-367, 1996
- 9) Yamada K, et al.: Effects of Kamikihito, a traditional Chinese medicine, on neurotransmitter receptor binding in the aged rat brain determined by in vitro autoradiography (2): changes in GABAA and benzodiazepine receptor binding. *Japanese Journal of Pharmacology* 66: 53-58, 1994
- 10) 栗原 久 ほか: マウスの改良型高架式十字迷路テストによる漢方方剤の抗不安効果—ベンゾジアゼピン受容体の関与—. *神経精神薬理* 18: 179-190, 1996
- 11) 松田理英 ほか: 自律神経失調モデル(SARTストレス)マウスに対する加味帰脾湯の作用. *日薬理誌* 100: 157-163, 1992
- 12) 柳瀬晃子 ほか: マウスにおける加味帰脾湯の抗侵害受容作用. *日薬理誌* 108: 77-83, 1996
- 13) 保坂 隆 ほか: 心理テストよりみた更年期障害 加味逍遙散の臨床応用. *産婦人科の世界* 33: 1285-1289, 1981
- 14) 安部徹良 ほか: 症候による更年期不定愁訴症候群の型分類の試み—クラスター分析による型分類—. *日産婦誌* 31: 607-614, 1979