

消化器がん化学療法による副作用症状に対して人參養栄湯が有効であった3症例

市立藤井寺市民病院 外科(大阪府) 福原 研一朗

がん化学療法の進展などにより、消化器がんの治療成績は向上している。しかし、がん化学療法による有害事象は患者のQOLおよびADLを損なうことから、治療の実施・継続のためには有害事象を良好にコントロールすることが求められる。慢性消耗性疾患などの衰弱した状態を改善する人參養栄湯は、抗がん剤による疲労感や食欲不振など種々の症状に対し、改善効果が確認されている。そこで、消化器がん化学療法施行中の患者に人參養栄湯を用いたところ、疲労感や食欲不振だけでなく末梢神経障害に対しても有効であった症例を経験した。人參養栄湯は、がん化学療法施行中の患者のQOL、ADLの改善に役立つだけでなく、がん化学療法の継続性の向上にも有用と考えられた。

Keywords 人參養栄湯、がん化学療法、末梢神経障害

はじめに

近年、化学療法の進展をはじめとする集学的治療により消化器がんにおける治療成績は向上しているが、化学療法の有害事象を良好にコントロールできない場合、治療を継続できず良好な成績を得ることは難しい。治療の実施、継続に際しては有害事象への対策をいかに行うかが重要な課題となっている。

本邦では化学療法による有害事象に対して、症状軽減の選択肢の1つとして漢方薬が使用されてきた^{1, 2)}。なかでも人參養栄湯は気血を補う代表的な補剤であり、消化吸収や全身状態などの改善が期待されている。そこで消化器がん化学療法施行中の患者のうち疲労感を訴えるものに人參養栄湯を投与したところ、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Ver.4において疲労感の症状改善効果が認められたことを報告した。その中で人參養栄湯投与により末梢神経障害の重症化抑制傾向を認め、一部、食欲不振を改善できた症例も経験した。今回、それらの症例について詳細に提示する。

症例 1

74歳 女性。PS0

【既往歴】 約1年程前より糖尿病性ケトアシドーシス(DK)に罹患している。下行結腸がんのため結腸左半切除術を施行し、6週後からFOLFOX療法を開始した。10週/5コース経過後より、食欲不振と末梢神経障害の訴えがあったためク

ラシエ人參養栄湯エキス細粒7.5g/日の内服を開始した。

【経過】 症状の程度はCTCAE Ver.4で評価した。人參養栄湯の内服8週間後には食欲不振はGrade1から0へ、内服12週後には末梢性感覚ニューロパチーがGrade2から1へと症状の改善が認められた。Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)による評価では不安が中等症から軽症へ、抑うつが軽症から正常へ、それぞれ内服12週後に改善が認められた。人參養栄湯を併用することにより、化学療法の副作用を軽減することができ、抗がん剤の投与量を減量することなくスケジュール通りに13コースまで完遂することができた(図1:次頁参照)。

症例 2

80歳 男性。PS1

【既往歴】 6ヵ月前に胃癌(MK)と診断され、5ヵ月前に腹腔鏡補助下胃切除術(LADG)と腹腔鏡下胃全摘Roux-en-Y(RY)を実施。4ヵ月前よりTS-1/CDDP療法(SP)による化学療法を開始したところ、疲労感や食欲不振、末梢神経障害を訴えたためクラシエ人參養栄湯エキス細粒7.5g/日の内服を開始した。

【経過】 人參養栄湯の内服4週間後に疲労感がGrade2から1へと1段階改善した。内服8週間後には食欲不振がGrade1から0へ、末梢性感覚ニューロパチーはGrade2から1へと改善し、内服12週後には末梢性運動ニューロパチーはGrade1から0へと症状の軽減が認められた。人參養栄湯を併用することにより、化学療法による一部の副作

用を軽減することができた。しかしながらGrade2の好中球減少のため2段階減量が必要となったが、スケジュール通りに17コースまで完遂することができた(図2)。

図1 症例1の臨床経過

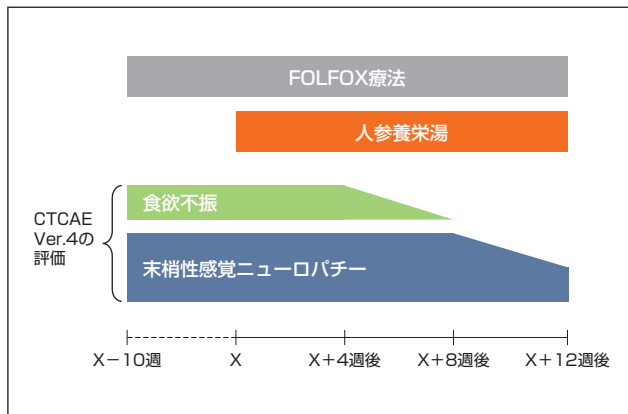


図2 症例2の臨床経過

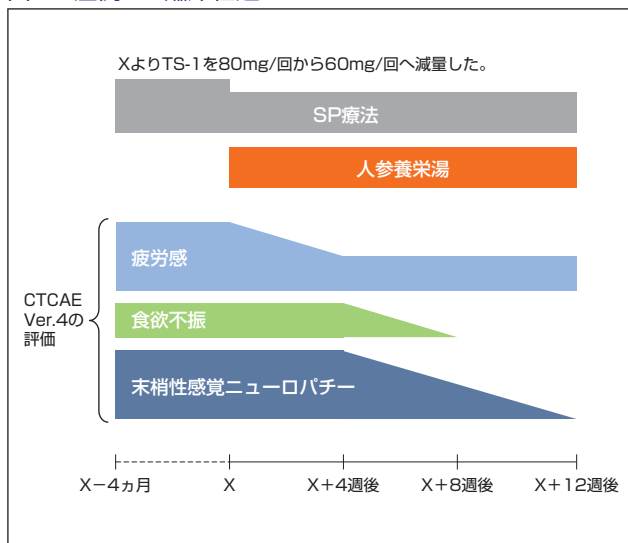
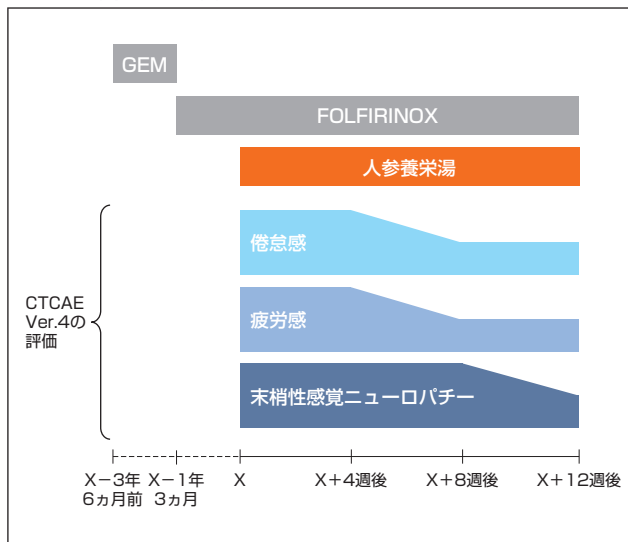


図3 症例3の臨床経過



症例 3

79歳 女性。PS1

【既往歴】 3年6ヵ月前に膀胱癌と診断され、膀胱尾部の切除術を実施。術後からゲムシタピン(GEM)単剤による治療を開始し、1年3ヵ月前よりFOLFIRINOXに変更したところ、疲労感や末梢神経障害を訴えたためクラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日の内服を開始した。

【経過】 人参養栄湯の内服8週間後に倦怠感と疲労感がGrade2から1へと1段階改善した。内服12週間後には末梢性感覚ニューロパチーがGrade2から1へと改善した。人参養栄湯を併用することにより、化学療法の副作用を軽減することができ、抗がん剤の投与量を減量することなくスケジュール通りに継続することができた。病勢が進行し、PDに至る58コースまでの長期にわたり化学療法を継続することができた(図3)。

考察

消化器がん化学療法施行中の患者のうち、疲労感や食欲不振、末梢神経障害といった有害事象を訴える症例に人参養栄湯を投与し有効であった3例について報告した。一部の症例では不安や抑うつといった精神症状への効果も認められた。

化学療法による有害事象は患者のADLやQOLを損ない、治療継続を困難とする一因となっている。本邦ではがん化学療法に漢方薬を併用することが症状の改善に有効とされ、種々の漢方薬が用いられている^{1, 2)}。人参養栄湯は12種類の生薬からなる気血双補の処方であり、慢性消耗性疾患などの衰弱した状態を改善するために処方されるが³⁾、がん治療においては抗がん剤による疲労感³⁾や食欲不振⁴⁾、不眠⁵⁾、骨髄抑制の軽減⁶⁾、血小板数増加⁷⁾といった様々な症状に有効であると報告されている。過去の研究では人参の抗疲労作用⁸⁾や、人参養栄湯にはグレリン応答性もしくは非応答性のNPY/AgRPニューロンの活性化が報告されており⁹⁾、これらの作用が疲労感や食欲不振の改善に寄与したものと考えられた。また、構成生薬の陳皮には抗不安作用¹⁰⁾、遠志には抑うつ改善作用¹¹⁾、白朮には抗うつ作用¹²⁾が報告されており、これらの作用が症例1の精神症状の改善に寄与したと考えられる。近年では人参養栄湯はoxaliplatin誘発性の末梢神経障害モデルマウスの疼痛に対する有効性¹³⁾や、血流改善作用¹⁴⁾、構成生薬の陳皮で

はミエリン鞘再生作用¹⁵⁾が報告されていることから、末梢神経障害の症状改善に期待されている。臨床においても大腸癌患者のoxaliplatinを含む化学療法レジメン(FOLFOX or XELOX)に人参養栄湯を併用し、全経過を通してGrade2までの末梢神経障害に留まった報告がある¹⁶⁾。

末梢神経障害は抗がん剤の作用により、神経軸索の微小管や神経細胞体が直接傷害されることが主なメカニズムと推察されており^{17, 18)}、有害事象のなかでも患者のQOLを著しく低下させ、重篤化した場合には回復に長期間要する場合がある¹⁹⁾。日常生活に支障をきたすGrade3以上の末梢神経障害は回復しなければ治療中止、あるいは薬剤の変更が必要となり、有害事象により治療継続が困難な場合や抗がん剤を十分量投与できない場合には、患者の生存率低下も危惧される²⁰⁾。従って、末梢神経障害がGrade1、2からGrade3に悪化することを防ぐことが、治療を完遂するために重要であると考えられる。末梢神経障害に対する治療には、デュロキセチン²¹⁾、プレガバリン^{22, 23)}、牛車腎気丸²⁴⁾が症状軽減に効果があると報告されているが、効果は十分ではなく治療に難渋しているのが現状である。今回、末梢神経障害に対して少数例ではあるものの人参養栄湯が症状の進行を抑制し、化学療法による治療を継続できたことには意義があると考えられた。

以上のことから化学療法による有害事象に対して人参養栄湯を投与することは患者のADLまたはQOLの改善に役立ち、化学療法の継続性向上に有用と考えられる。

【参考文献】

- 1) 河野 透: 今日のがん治療を支える漢方薬のエビデンス. 薬局 62: 3449-3455, 2011
- 2) 掛地吉弘 ほか: 癌治療における漢方治療: 最新のエビデンス. 医学のあゆみ 243: 191-197, 2012
- 3) 水野正彦 ほか: 婦人科癌治療後の全身状態改善, 体力回復に対する人参養栄湯の臨床評価. 産科と婦人科 60: 1533-1545, 1993
- 4) 山本 宝 ほか: 女性性器癌患者の癌化学療法または放射線療法施行中の自・他覚症状, 骨髄機能に及ぼす人参養栄湯の臨床評価について. Oncology & Chemotherapy 10: 126-34, 1994
- 5) 阿部憲司: 術後維持化学療法における人参養栄湯の使用経験. Prog. Med. 10: 2855-2863, 1990
- 6) 小田隆晴 ほか: 婦人科癌化学療法による骨髄抑制に対する人参養栄湯の使用経験. 山形県病医誌 38: 6-9, 2004
- 7) 海堀昌樹 ほか: ソラフェニブ投与進行肝細胞癌患者に対する人参養栄湯の併用効果の検討. 医学と薬学 67: 445-447, 2012
- 8) 森元康夫 ほか: マウス疲労モデルにおけるキノリン酸の関与について-第2報 肉体運動負荷モデルでの検討-. 日本薬学会第129年会要旨集 4: 274, 2009
- 9) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. Neuropeptides 75: 58-64, 2019
- 10) 伊東 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用-抗不安作用に関して-. phil漢方 46: 26-28, 2014
- 11) Hu Y, et al.: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from *Polygala tenuifolia* Willd. J Pharmacy Pharmacol 63: 869-874, 2011
- 12) 小林義典 ほか: 白朮精油の抗うつ作用. AROMA RESEARCH 6: 356-361, 2005
- 13) Suzuki T, et al.: Effect of ninjin'yoeito and ginseng extracts on oxaliplatin-induced neuropathies in mice. J Nat Med 71: 757-764, 2017
- 14) 竹宮敏子: 人参養栄湯の末梢循環障害に対する臨床効果-指先容積脈波を加えた検討-. 薬理と治療 19: 3801-3808, 1991
- 15) Nanako Sato, et al.: Administration of Chinpi, a Component of the Herbal Medicine Ninjin-Youei-To, Reverses Age-induced Demyelination. eCAM, p1-9, 2011
- 16) 元雄良治: オキサリプラチンの末梢神経障害に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構. 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)研究成果報告書: 2013
- 17) Freilich RJ, et al.: Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. Neurology 47: 115-118, 1996
- 18) Cascinu S, et al.: Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Oncol 13: 26-32, 1995
- 19) Rowinsky EK, et al.: Neurotoxicity of Taxol. J Natl Cancer Inst Monogr: 107-115, 1993
- 20) 藤村 拓也 ほか: バクリタキセルを含むがん化学療法における末梢神経障害に対するプレガバリンの有用性についての検討. 医療薬学 39: 546-551, 2013
- 21) 今津邦智 ほか: がん化学療法による末梢神経障害に対するデュロキセチンの有効性についての検討. 日本病院薬剤師会雑誌 49: 1171-1174, 2013
- 22) 二瓶 哲 ほか: OxaliplatinおよびPaclitaxelによる末梢神経障害に対するPregabalinの有効性と安全性の検討. 癌と化学療法 40: 1189-1193, 2013
- 23) 藤村哲也 ほか: バクリタキセルを含むがん化学療法における末梢神経障害に対するプレガバリンの有用性についての検討. 医療薬学 39: 546-551, 2013
- 24) 山本智也 ほか: Paclitaxelによる末梢神経障害の臨床的特徴と牛車腎気丸の役割. 癌と化学療法 36: 89-92, 2009