

【文献レビュー】

人参養栄湯の併用は多発性骨髄腫患者の レナリドミドによる「疲労」を改善する

Combined Use of Ninjin'yoeito Improves Subjective Fatigue Caused by Lenalidomide in Patients With Multiple Myeloma: A Retrospective Study

原著論文 Ito T, et al.: Front Nutr. 2018 Aug 21; 5: 72. doi: 10.3389/fnut.2018. 00072. eCollection 2018

関西医科大学 内科学第一講座 (大阪府)

伊藤 量基、小西 晶子、坪倉 幸恵、東 由子、堀田 雅章、吉村 英晃、
中西 孝尚、藤田 真也、中谷 綾、佐竹 敦志、石井 一慶、野村 昌作

レナリドミドは骨髄腫細胞に対して抗腫瘍効果を有しており、レナリドミドとデキサメタゾンの併用は多発性骨髄腫の標準治療レジメンとなっている。しかし、レナリドミドの服用によりしばしば生じる倦怠感、患者QOLを著しく低下させるだけでなく、レナリドミドの減量や治療中止の原因となる。そこで、多発性骨髄腫患者に対する補助治療としての人参養栄湯の有用性およびレナリドミド治療の継続に及ぼす人参養栄湯の効果を、初発または再発/難治性の多発性骨髄腫患者を対象に後方視的に検討した。人参養栄湯はレナリドミドによる倦怠感の治療法として効果的であり、さらにレナリドミドによる治療期間を延長する可能性が示唆された。

Keywords レナリドミド、多発性骨髄腫、倦怠感、人参養栄湯

はじめに

免疫調節性のサリドマイド誘導体であるレナリドミドは免疫調節薬 (IMiD) に分類され、多発性骨髄腫 (Multiple myeloma; 以下、MM) に対して直接的な殺腫瘍効果および免疫調節作用を有しており、T細胞とNK細胞の機能増強を含む免疫増強活性を示すことが報告されている。

レナリドミドはMM治療に有用であり、デキサメタゾンとの併用はMMの主要なレジメンとなっている。一方でレナリドミドの副作用として、味覚障害や貧血、胃腸症状などに加えて、全身倦怠感が発現し、しばしばレナリドミドの減量あるいは投与中止を余儀なくされることがあるが、効果的な治療法や対策はない。

人参養栄湯は12種類の生薬で構成される漢方薬であり、疲労倦怠、食欲不振、貧血、手足の冷えなどの症状に広く用いられている。われわれは、人参養栄湯がメルファラン治療中のMMに対して支持的な効果を有するだけでなく、倦怠感や疼痛などの自覚症状も緩和することを報告しており¹⁾、MM患者のQOL改善効果が期待される。

そこでわれわれは、人参養栄湯のこのような作用に着目し、人参養栄湯のレナリドミドによる倦怠感に対する有用

性と、倦怠感によるレナリドミドの投与中止が人参養栄湯の併用によって改善されるかどうかをretrospectiveに検討した。

方法

対象は、2011年1月から2017年12月の間に初発もしくは再発/難治性でレナリドミド/デキサメタゾン療法を受け、倦怠感を訴えた患者36例とした。

MMの治療は、レナリドミド 5~25mg/日 (投与量は主治医の判断による) を28日間の1サイクルの1~21日目に投与し、さらに1、8、15、22日目に経口デキサメタゾン 20~40mgを投与した。

レナリドミド/デキサメタゾン療法の1サイクル後、Grade 1以上の倦怠感を訴えた患者36例中、人参養栄湯の服用を希望した患者 (13例) にはクラシエ人参養栄湯 (EK-108) 5.0g/日の服用を開始し、希望がない患者 (23例) はレナリドミド/デキサメタゾン療法のみ継続とした。

対象患者には、治療サイクル毎の問診、さらにレナリドミド/デキサメタゾンの中止後6ヵ月まで倦怠感の重症度を評価した。

結果

人參養栄湯の服用を希望した患者13例(人參養栄湯併用群)と、服用を希望しなかった23例(対照群)の、倦怠感の重症度を含む背景を表1に示す。

倦怠感の重症度は、人參養栄湯併用群13例中12例(92.3%)で改善した。対照群では、倦怠感の重症度が改善した症例は11例(47.8%)であり、5例は治療期間中に悪化し(図)、両群間に有意差($p=0.008$)が認められた(表2:次頁参照)。

さらに、人參養栄湯を併用した13例中12例(92.3%)は、レナリドミド/デキサメタゾン療法を少なくとも6ヵ月間継続できたが、対照群では23例中8例(34.8%)は治療を継続できなかった。この結果から、人參養栄湯の併用によりレナリドミド/デキサメタゾン療法の継続中止を抑制する傾向が示された(表3:次頁参照)。

考察

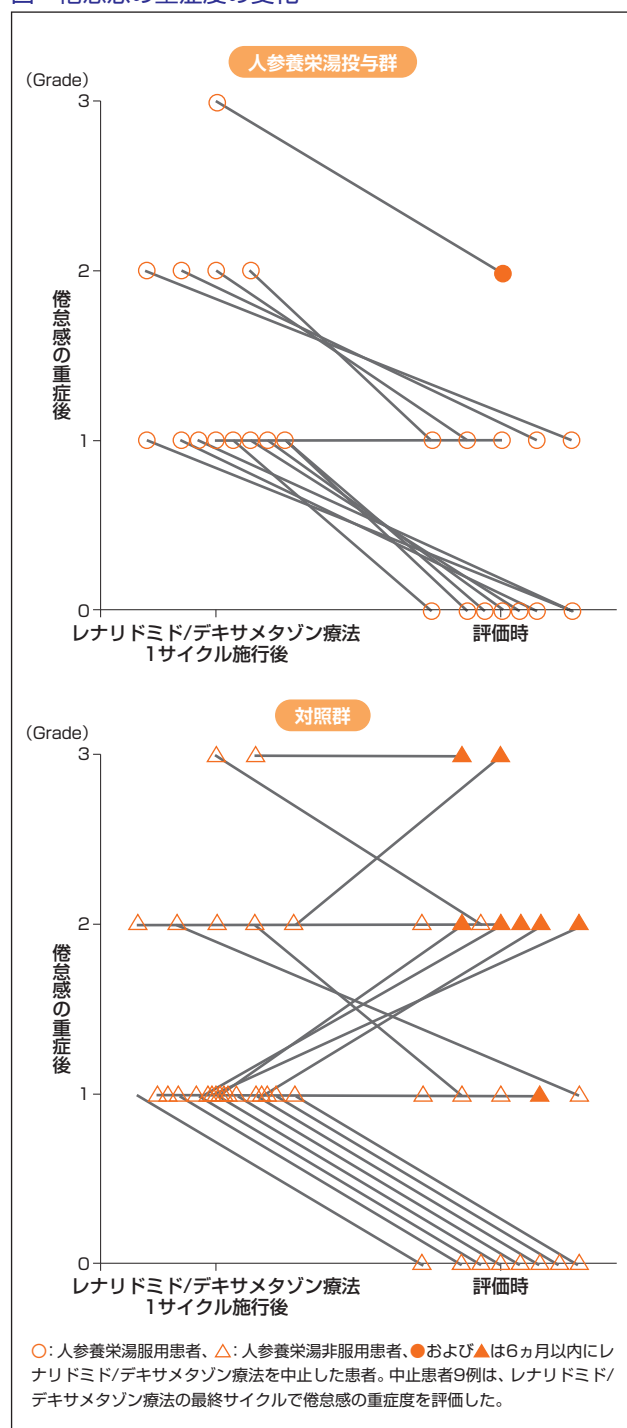
MMは依然として予後不良の疾患であり、特異的かつ効果的な薬剤による長期の疾病管理を目指すことが必要で

表1 患者背景

	人參養栄湯併用群 (n=13)	対照群 (n=23)	p値
年齢(範囲)	72(53~85)	67(45~79)	$p=0.213$
性別 (男性/女性、%)	38.5/61.5	47.8/52.2	$p=0.731$
ECOG PSスコア			
0	5(38.5)	11(47.8)	$p=0.847$
1	5(38.5)	8(34.8)	
2	3(23.1)	4(17.4)	
ISS Stage			
I	4(31.0)	6(26.1)	$p=0.765$
II	6(46.2)	9(39.1)	
III	3(23.1)	8(34.8)	
前治療			
0	2(15.4)	7(30.4)	$p=0.589$
1	5(38.5)	8(34.8)	
≥2	6(46.2)	8(34.8)	
M蛋白サブタイプ			
IgG	7(53.8)	14(60.9)	$p=0.898$
IgA	3(23.1)	4(17.4)	
BJP	3(23.1)	5(21.7)	
レナリドミド投与量	14.2±3.4mg	14.6±4.5mg	$p=0.804$
倦怠感重症度			
Grade 1	8(61.5)	17(73.9)	$p=0.797$
Grade 2	4(31.0)	5(21.7)	
Grade 3	1(7.7)	2(8.7)	

ある。レナリドミドはMMの継続および維持療法に使用される主要な薬剤であり、幹細胞移植後、レナリドミドの継続投与は無増悪生存期間だけでなく、全生存期間も著しく延長することが報告されている。したがって、不耐性や副作用による減量・治療中止の回避は患者の生存期間の延長、QOL改善に重要である。レナリドミドの有害事象と

図 倦怠感の重症度の変化



して血液毒性(好中球減少、貧血、血小板減少、など)や胃腸障害(吐き気、嘔吐、便秘、下痢、など)、感染症や皮膚発疹などが報告されている。さらに、倦怠感や発熱も重要な有害事象であり、実臨床においてレナリドミドによる維持治療の継続を困難にする原因となっている。しかし、レナリドミドによる倦怠感の治療は、レナリドミドの減量・

表2 治療期間中の倦怠感の重症度軽減の頻度

	疲労の重症度の改善	疲労の重症度の非改善	p値
人參養榮湯投与群 (n=13)	12	1	p=0.008
対照群 (n=23)	11	12	

Fisher's exact test

表3 レナリドミド/デキサメタゾン療法の継続

	レナリドミド/デキサメタゾン療法継続	レナリドミド/デキサメタゾン療法中止	p値
人參養榮湯投与群 (n=13)	12	1	p=0.076
対照群 (n=23)	15	8	

Fisher's exact test

服用中止しかない。

以前にわれわれは、人參養榮湯がメルファランによる全身倦怠感を抑制する可能性があることを見出したが¹⁾、本研究の結果から人參養榮湯がMM患者のレナリドミドによる倦怠感の改善に有用である可能性が示唆された。

人參養榮湯が、化学療法に起因する倦怠感を緩和する機序として、人參養榮湯の構成生薬の一つである五味子の作用の可能性が考えられる。五味子は、マウスにおいて抗運動疲労活性を有すること²⁾、運動ラットの持久力とエネルギー代謝を改善することが明らかにされている³⁾。また、骨格筋においては、五味子はエネルギー代謝の重要な制御因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターγ共役因子(PGC)-1αを増加させる可能性がある³⁾。

人參養榮湯の併用はレナリドミドによる治療期間の延長につながり、ひいては生存期間の延長にもつながる可能性が考えられる。今後、人參養榮湯の臨床効果を検討するための、さらなる研究が必要と考えている。

【参考文献】

- 1) Nomura S, et al.: Immunotherapeutic effects of ninjin'yoeito on patients with multiple myeloma. *Curr. Trends Immunol.* 15: 19-27, 2014
- 2) Cao S, Shang H, et al.: Putheti R. Evaluation of anti-athletic fatigue activity of Schizandra chinensis aqueous extracts in mice. *Afr J Pharm Pharmacol.* 3: 593-597, 2009
- 3) Kim YJ, et al.: Omija fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1α expression in the skeletal muscle of exercised rats. *J Med Food* 17: 28-35, 2014