

【文献レビュー】

症例報告：Stage III 結腸癌の高齢患者における 人参養栄湯と組み合わせたCAPOXの 術後補助化学療法レジメン

原著論文 Aomatsu N, et al.: Postoperative Adjuvant Chemotherapy Regimen of CAPOX Combined With Ninjin'yoeito in an Elderly Patient With Stage III Colon Cancer: A Case Report. *Front Nutr.* 2020 Apr 30; 7: 57. doi: 10.3389/fnut.2020.00057. eCollection 2020.

大阪市立総合医療センター 消化器外科(大阪府) 青松 直撥

本稿では、CAPOX療法(カペシタビン+オキサリプラチン)の補助化学療法レジメンと人参養栄湯を併用することでStage III 結腸癌の高齢患者に奏効した症例を報告する。患者は75歳女性、高血圧の既往歴がある。他院で便潜血陽性にて下部消化管内視鏡検査を施行したところ、S状結腸に2型の腫瘍を認め手術目的に当院に紹介された。生検検体の病理組織学的検査では、中分化型の管状腺癌であった。胸腹部造影CT検査では、S状結腸壁の肥厚および所属リンパ節転移が疑われたが、遠隔転移の所見は認められなかった。血液検査ではCEAの増加が認められた(32.7ng/mL)。cStage III b [cT4a, N1b, M0] S状結腸癌と診断し、腹腔鏡下S状結腸切除術(D3)が合併症なく施行された。術後の病理組織学的検査では、中分化型の粘液腺癌が認められた。摘出された16カ所のリンパ節のうち、3カ所に転移が認められた。最終診断は、pStage III b [pT4a, pN1b, M0]であった。術後の経過は良好で、手術後10日目に退院となった。術後4週目から補助化学療法としてCAPOX療法を開始し、補助化学療法中、人参養栄湯(7.5g/日)を投与した。経過中に食欲減退、全身疲労、末梢神経障害、好中球減少症、または発熱性好中球減少症は認めなかった。術後1年の追跡期間中、再発なく生存している。人参養栄湯は、高齢患者に対する抗癌剤治療の副作用軽減に有用である可能性が示唆された。

Keywords CAPOX療法、人参養栄湯、結腸癌、補助化学療法、漢方薬

はじめに

2004年以降、オキサリプラチン(L-OHP)とフルオロピリミジン系薬剤との併用は、Stage III 結腸癌に対する標準的な補助化学療法レジメンとして使用されている。高齢患者はこのレジメンから若年患者と同等のベネフィットを得ることができるが、L-OHPの主な副作用として末梢神経障害が認められる。従来報告で人参養栄湯は、抗癌剤治療による貧血、末梢神経障害および癌悪液質などの副作用を軽減することの有用性が報告されている¹⁻⁴⁾。

そこでわれわれは、Stage III 結腸癌の高齢患者に対し、CAPOX療法(カペシタビン+L-OHP)による補助化学療法に人参養栄湯を併用したので報告する。

症例提示

患者は75歳女性、高血圧の既往歴がある。他院で便潜

血陽性にて下部消化管内視鏡検査を施行したところ、肛門縁から23cmの位置のS状結腸に2型の腫瘍を認め手術目的に当院に紹介された。生検検体の病理組織学的検査では、中分化型の管状腺癌であった。胸腹部造影CT検査では、S状結腸壁の肥厚および所属リンパ節転移が疑われたが、遠隔転移の所見は認めなかった。血液検査ではCEAの増加が認められた(32.7ng/mL)。cStage III b [cT4a, N1b, M0] S状結腸癌と診断し、腹腔鏡下S状結腸切除術(D3)が合併症なく施行された。術後の病理組織学的検査では、中分化型の粘液腺癌が認められた。摘出された16カ所のリンパ節のうち、3カ所に転移が認められた。最終診断は、pStage III b [pT4a, pN1b, M0]であった。術後の経過は良好で、手術後10日目に退院となった。Stage III 結腸癌の診断に基づき、術後4週目から補助化学療法としてCAPOX療法を開始した。カペシタビン(1,000mg/m²、1日2回経口)の14日間投与に加えて、L-OHP(130mg/m²、静注)を各サイクルの初日に投与し、3週間を1サイクルと

して3ヵ月間の投与を繰り返す(計4サイクル)レジメンを採用した。患者の年齢を考慮し、抗癌剤の投与量を80%に減量した。

術後に体力低下および食欲減退が認められたことから、補助化学療法の施行と同時に人参養栄湯(7.5g/日)を投与した。食欲減退、全身疲労、末梢神経障害、好中球減少症、発熱性好中球減少症は認めなかった。有害事象は共通用語規準(CTCAE)第5版に基づき、副作用のグレード分類を行った。術後1年間の追跡期間中、再発なく生存している。

考 察

本稿では、CAPOX療法の補助化学療法レジメンと人参養栄湯を併用することでStageⅢ結腸癌の高齢患者に奏効した症例を報告した。補助化学療法は、切除後のStageⅢ結腸直腸癌患者における全生存率を改善することが報告されている⁵⁾。MOSAIC多施設共同国際試験において⁶⁾、FOLFOXレジメン[フルオロウラシル(FU)ポーラスおよび持続注入にロイコポリン(LV)とL-OHPを併用]は、FUとLVのみの併用に比較して3年間無病生存率を有意に改善したことが示されている。さらに、CAPOXレジメンは、切除後のStageⅢ結腸癌の患者において、約7年(中央値)の追跡期間の後、FUポーラス投与と比較して全生存率を改善したと報告されている⁷⁾。CAPOXレジメンは中心静脈(CV)ポートが不要であり、StageⅢ結腸癌の患者に対する標準的な補助療法の選択肢とされている。

高齢患者でも、術後補助化学療法は若年患者と同等のベネフィットを得ることができる。高齢患者(70歳以上)と若年患者のいずれも、無作為化比較試験では5-FUの補助療法と死亡率の低下に有意な関連性が認められている⁸⁾。Hallerの報告では、CAPOX/FOLFOXとLV/5-FUを比較した4件の無作為化比較試験[NSABP C-08⁹⁾、XELOXA⁷⁾、X-ACT¹⁰⁾、AVANT¹¹⁾]から得られた個々の患者データを集積した統合分析において、年齢または併存疾患に関係なく無病生存のベネフィットが認められた。ただし、70歳以上の患者では、70歳未満の患者と比べてわずかにベネフィットは減弱した(ハザード比0.77(p<0.014) vs 0.68(p<0.0001))¹²⁾。

L-OHP療法の主な副作用として末梢神経障害が認められる。MOSAIC試験では、FOLFOX群の患者でGrade2および3の末梢性感覚神経障害が治療期間中にそれぞれ

31.4%および12.5%に認められ、L-OHPの化学療法中に急性および慢性の機械的痛覚過敏ならびに冷感異痛が認められた。末梢神経障害が発現するとQOLの低下を招くため、L-OHPの投与量や投与期間は制限される。L-OHP投与の蓄積は、随伴する感覚神経毒性のリスクを増大させる^{13, 14)}。MOSAIC試験では¹³⁾、Grade3の末梢性感覚神経障害がL-OHP投与患者に高頻度で発現し、さらに時間が経過しても持続していた(治療から12ヵ月経過時点で1.3%、48ヵ月経過時点で0.7%)。この有毒な副作用は重症化する恐れがあり、治療の終了後も長期に持続することから、生涯にわたり患者の日常生活に影響を及ぼす可能性がある¹⁵⁾。

現在、化学療法による副作用を抑制するため、漢方薬を含むさまざまな統合アプローチの試みが続いている。漢方薬は種々の疾患の治療に使用されており、アジア諸国をはじめ世界各国で患者QOLの改善を目的に活用されている³⁾。L-OHP誘発性の末梢神経障害を抑制するために処方される牛車腎気丸は、多くの基礎研究結果が報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。しかし、第Ⅲ相無作為化臨床試験において牛車腎気丸は、FOLFOXレジメンを投与された結腸直腸癌患者におけるL-OHP誘発性の末梢神経毒性を抑制できなかった¹⁹⁾。

人参養栄湯は12種類の生薬で構成される漢方薬であり、疾患からの回復を促進させ、貧血、食欲不振および疲労などのさまざまな症状の改善効果を有する。過去の報告では、人参養栄湯は抗癌剤治療による貧血、末梢神経障害、および癌悪液質などの副作用の軽減効果が示されていることから¹⁻⁴⁾、術後の体力低下、全身疲労、食欲減退、および貧血などの症状が発現している患者においては、補助化学療法と同時に投与すべきである。いくつかの報告では、全身化学療法レジメンの副作用の管理における人参養栄湯の有効性を検証するために、若年患者および高齢患者の多くの臨床データが必要であることを指摘している^{20, 21)}。マウスによる検討では、人参養栄湯は5-FU誘発性の貧血を改善し、骨髄におけるBFU-E (burst-forming unit-erythroid cells) およびCFU-E (colony-forming unit-erythroid)を増加させることが報告されている²²⁾。

Suzukiらの報告によれば、人参養栄湯エキスは*in vitro*の検討で、PC12細胞においてL-OHP誘発性の神経変性を抑制した¹⁾。人参養栄湯の12種類の構成生薬の中でも、特に人参エキスが神経変性に対する最も強力な保護作用を示した。マウスの実験において、人参養栄湯および人参

はL-OHP誘発性の神経突起損傷および神経因性疼痛を軽減した。*in vitro*試験において、L-OHP投与は主な後根神経節細胞からの神経突起伸展を抑制したが、人参養栄湯エキスはこの抑制を濃度依存的に遮断し、L-OHP誘発性の神経突起損傷に対する保護作用を示した。人参の活性成分の一つとしてginsenoside Rg3が特定されている⁴⁾。人参や補中益気湯などの人参養栄湯以外の漢方薬もまた、抗癌剤治療による副作用を軽減することが示されている。補中

益気湯には末梢神経障害の改善効果は期待できないが、胃腸状態の改善や体力の向上、免疫機能の改善が期待される²³⁾。これらの初期の観察結果と一致して、StageⅢ結腸直腸癌の高齢患者において人参養栄湯は、末梢神経障害、好中球減少症および発熱性好中球減少症などのCAPOXの補助化学療法に伴う副作用を軽減した。

以上の結果から人参養栄湯は、高齢患者に対する抗癌剤治療において、副作用軽減に有用である可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) Suzuki T, et al.: Ninjin'yoeito and ginseng extract prevent oxaliplatin-induced neurodegeneration in PC12 cells. *J Nat Med* 69: 531-537, 2015
- 2) Ohsawa M, et al.: Effect of ninjin'yoeito on the loss of skeletal muscle function in cancer-bearing mice. *Front Pharmacol*. 9: 1400, 2018
- 3) Miyano K, et al.: Multifunctional actions of Ninjinyoeito, a Japanese kampo medicine: accumulated scientific evidence based on experiments with cells and animal models, and clinical studies. *Front Nutr*. 5: 93, 2018
- 4) Suzuki T, et al.: Effect of ninjin'yoeito and ginseng extracts on oxaliplatin-induced neuropathies in mice. *J Nat Med*. 71: 757-764, 2017
- 5) Moertel CG, et al.: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 322: 352-358, 1990
- 6) Andre T, et al.: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 350: 2343-2351, 2004
- 7) Schmoll HJ, et al.: Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/ folinic acid as adjuvant therapy for stage iii colon cancer: final results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 33: 3733-3740, 2015
- 8) Sundararajan V, et al.: Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. *Ann Intern Med*. 136: 349-357, 2002
- 9) Allegra CJ, et al.: Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 29: 11-16, 2011
- 10) Twelves C, et al.: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 352: 2696-2704, 2005
- 11) de Gramont A, et al.: Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 13: 1225-1233, 2012
- 12) Haller DG, et al.: Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 26: 715-724, 2015
- 13) Grothey A, et al.: Duration of adjuvant chemotherapy for stage iii colon cancer. *N Engl J Med*. 378: 1177-1188, 2018
- 14) Andre T, et al.: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 27: 3109-3116, 2009
- 15) Grothey A.: Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol*. 30: 5-13, 2003
- 16) Ushio S, et al.: Goshajinkigan reduces oxaliplatin-induced peripheral neuropathy without affecting anti-tumour efficacy in rodents. *Eur J. Cancer*. 48: 1407-1413, 2012
- 17) Kitamura R, et al.: Involvement of descending monoaminergic systems in antiallodynic effect of goshajinkigan in oxaliplatin-treated mice. *J Trad Med*. 30: 183-189, 2013
- 18) Mizuno K, et al.: Goshajinkigan, a traditional Japanese medicine, prevents oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy by suppressing functional alteration of TRP channels in rat. *J Pharmacol Sci*. (2014) 13244FP. doi: 10.1254/jphs.13244FP
- 19) Oki E, et al.: Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): a placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. *Int J Clin Oncol*. 20: 767-775, 2015
- 20) Sugimachi K.: Igan Jutsugo hojokagakuryouhou ni okeru Ninjin'yoeito no yuuyouseini kannsuru kennkyuu (Study of efficacy of Ninjin Yoei-to for adjuvant chemotherapy after gastric cancer surgery). *Jpn J Clin Exp Med*. 72: 454-458, 1995
- 21) Abe K.: Jutsugo hojokagakuryouhou ni okeru Ninjin Yoei-to no yuuyousei ni kannsurukennkyuu (Experience of use of Ninjin Yoei-to in postoperative maintenance chemotherapy). *Progress Med*. 10: 2855-2863, 1990
- 22) Takano F, et al.: Oral administration of Ren-shen-yang-rong-tang 'ninjin'yoeito' protects against hematotoxicity and induces immature erythroid progenitor cells in 5-fluorouracil-induced anemia. *Evid Based Complement Alternat Med*. 6: 247-256, 2009
- 23) Kono T, et al.: Kampo medicine for the treatment of adverse effects caused by anticancer drugs. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 114: 251-255, 2013