

オラパリブ維持療法中の倦怠感に対し 人参養栄湯が奏効した3症例

大阪医科薬科大学 産婦人科(大阪府) 藤原 聡枝

Poly [ADP-ribose] polymerase (PARP) 阻害薬のオラパリブは、プラチナ感受性再発卵巣癌に対する維持療法、BRCA遺伝子変異陽性進行卵巣癌の初回治療後の維持療法の効果を有しており、卵巣癌治療に広く用いられている抗悪性腫瘍剤である。一方で、貧血や好中球減少などの血液毒性、倦怠感や食欲不振などの非血液毒性症状の有害事象の発症が認められることから、治療継続困難例もある。そこで、オラパリブの内服開始後に倦怠感を認めた3症例に人参養栄湯を併用したところ、非血液毒性の症状が改善し、オラパリブの長期間の内服が可能となった症例を経験した。

Keywords 卵巣癌、オラパリブ、倦怠感、人参養栄湯

緒言

近年、Poly [ADP-ribose] polymerase (PARP) 阻害薬の登場により卵巣癌治療は大きな変遷を遂げている。PARP阻害薬の有効性は複数の第Ⅲ相試験において、初回進行症例および再発症例で実証されている。本邦では2018年1月にPARP阻害薬であるオラパリブが、プラチナ感受性再発卵巣癌に対する維持療法として保険収載された。その後、2019年6月にBRCA遺伝子変異陽性進行卵巣癌の初回治療後の維持療法として追加承認され、実臨床で広く用いられている。一方で、オラパリブによって起こる倦怠感、内服開始初期に高頻度で起こり、QOL低下の原因となる有害事象であるが、症状緩和に有効な薬剤が明らかではなかった。

今回、オラパリブ内服開始後に認めた倦怠感に対し、人参養栄湯により症状改善がはかれた3例を経験したので報告する。

症例

【症例1】54歳、女性、PS0

【主訴】 食欲不振、倦怠感、味覚異常

【現病歴】 X年9月 卵巣癌ⅢC期(組織型：高異型度漿液性癌)に対し、Primary Debulking Surgery (PDS)を行い、残存腫瘍なく手術終了した。術後補助化学療法としてパクリタキセル・カルボプラチン併用(TC)療法を行い、寛解状態で初回治療を終了した。X+2年1月 初回治療終了から7ヵ月経過時に腹膜播種が出現し、プラチナ感受性再発

卵巣癌と診断した。TC療法4コース施行でRECIST評価における完全奏効(CR)に至り、オラパリブ維持療法を開始した。維持療法開始時より、Grade1の倦怠感、食欲不振、味覚異常が出現し、6週間時にはGrade3の好中球減少症が出現したため、オラパリブ休薬のうえ、クラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日(以下、人参養栄湯)の内服を開始した。

【経過】 オラパリブ休薬後、人参養栄湯内服から1週間で好中球減少症は軽快し、食欲不振は消失した。しかし、同時にGrade3の貧血が出現したため輸血を行った。血液毒性の回復を確認し、オラパリブ内服を再開した。オラパリブ開始から2ヵ月、人参養栄湯内服開始から1ヵ月経過時に倦怠感、味覚異常はGrade1から0に回復した。オラパリブ開始、4ヵ月、6ヵ月時にGrade3の貧血が出現したため、それぞれ輸血を施行しオラパリブを減量のうえ内服継続を行った。その後、オラパリブ内服12ヵ月で病変増悪による内服中止に至るまで人参養栄湯の併用を行ったが、倦怠感、食欲不振、Grade3以上の貧血、好中球減少は認めなかった(図1)。

【症例2】72歳、女性、PS1

【主訴】 倦怠感、食欲不振

【現病歴】 X年7月に卵巣悪性腫瘍疑いに対し審査腹腔鏡検査を行った。PDS不能と判断し腹膜生検のみ行ない、卵巣癌ⅢC期(組織型：高異型度漿液性癌)と診断した。術前化学療法としてTC療法を開始した。4コース終了時に部分奏効(PR)と診断し、Interval Debulking Surgery (IDS)を行い、残存腫瘍なく手術終了となった。術後再度

化学療法を行ったが、Grade2の倦怠感とGrade4の好中球減少、血小板減少のため治療継続困難と判断し、術後3コース予定としていた化学療法を1コースのみで治療終了となった。最終プラチナ製剤投与から9ヵ月経過時に腹膜播種が出現し、プラチナ感受性再発卵巣癌と診断した。TC療法を4コース施行し部分奏効(PR)の評価を得たため、オラパリブ維持療法開始とした。再発後化学療法施行時は、一度血液毒性のため減量を要した。オラパリブ維持療法開始から1ヵ月経過時、貧血はGrade1と著しい低下を認めないものの、Grade3の好中球減少、倦怠感と食欲不振の出現、PS1へと低下があり、人参養栄湯の内服を開始した。

【経過】 人参養栄湯内服開始後、2週間時に倦怠感がGrade2から1、食欲不振がGrade1から0へと回復を認めた。血液検査では好中球減少がGrade3からGrade1への回復を確認した。さらに、人参養栄湯内服1ヵ月時には倦怠感は消失した。この際、倦怠感のためPSは1へと低下を認めていたが、PS0へと回復を認めた。オラパリブ内服から4ヵ月時にGrade3の貧血が出現したため輸血を行ったが、その後Grade3を超える血液毒性の出現は認めなかった。一時は倦怠感と食欲不振の増悪に伴いオラパリブ内服継続困難となることが懸念されたが、その後は原疾患の病変増悪が認められるまでの約12ヵ月間の内服維持が可能であった(図2)。

【症例3】 69歳、女性、PS1

【主訴】 倦怠感

【現病歴】 X年3月卵巣癌ⅢC期(高異型度漿液性癌)に対し、PDSを行い残存腫瘍なく手術終了となった。術後補助療法として、TC療法を6コース行い治療終了とした。X+3年1月に骨盤内および傍大動脈リンパ節に再発を認め、再度TC療法を開始した。4コース投与しPRの評価を得たため、オラパリブ維持療法へ移行した。内服開始2週間でGrade2の倦怠感、Grade1の食欲不振、6週間時にGrade3の貧血及び好中球減少が出現し、オラパリブ休薬のうえ輸血を行った。休薬後2週間経過で好中球減少の回復がみられたが、倦怠感Grade1が持続していたため、オラパリブの内服再開と同時に人参養栄湯の内服を開始した。

【経過】 人参養栄湯内服開始より2週間で、倦怠感はGrade1から0に回復を認めた。オラパリブ内服から12週、人参養栄湯内服から4週間経過時には、食欲不振もGrade1から0に回復を認めた。その後も人参養栄湯は内服継続と

した。オラパリブ内服開始後4ヵ月、9ヵ月時にGrade3の貧血が出現したため、その際はオラパリブを休薬のうえ輸血を行った。ヘモグロビンの回復を確認後、2回目の休薬後はオラパリブを減量し再開した。現在オラパリブ内服から24ヵ月経過しているが、その間のGrade3以上の血液毒性、また倦怠感などの非血液毒性の出現はない。原疾患の増悪なく人参養栄湯とともにオラパリブ維持療法継続中である(図3)。

図1 臨床経過(症例1)

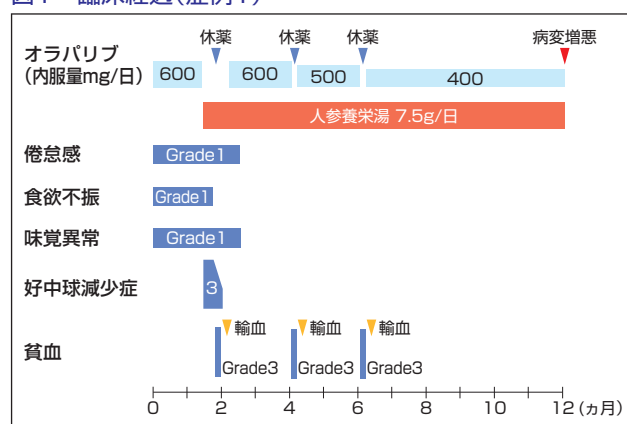


図2 臨床経過(症例2)

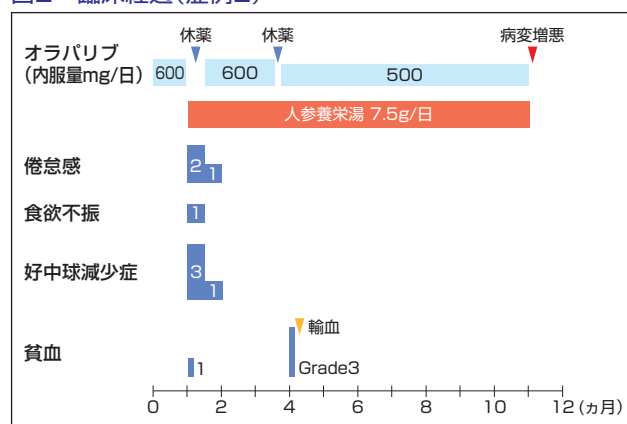
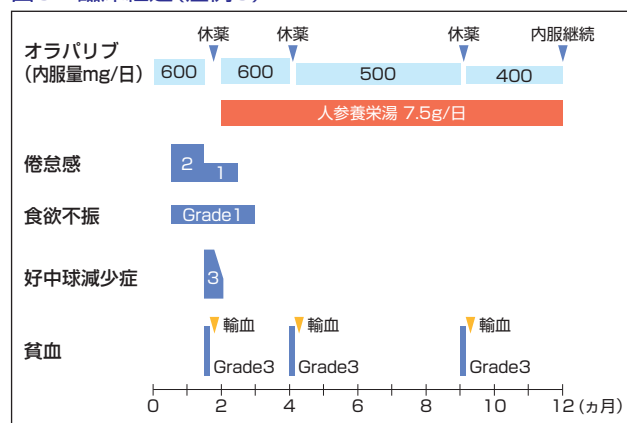


図3 臨床経過(症例3)



考察

Poly[ADP-ribose] polymerase (PARP)はDNA1本鎖損傷の修復に作用し、BRCA1/2遺伝子変異あるいは相同組み換え修復異常(homologous recombination deficiency: HRD)を有する卵巣癌に対し、PARP阻害薬の有効性が示されている。PARP阻害薬の一つであるオラパリブはStudy-19試験¹⁾、SOLO-2試験²⁾において、プラチナ感受性再発卵巣癌を対象に、プラチナ製剤奏効後の維持療法としてプラセボ群に比較し有意に無増悪生存期間を延長した。これをもって、本邦では2018年1月オラパリブがプラチナ感受性再発卵巣癌における維持療法を適応として保険収載された。

オラパリブは1日2回の経口内服薬であり、来院の負担が少なく、長期の内服維持により生命予後を改善する有益性は明らかな薬剤である。一方で、貧血や好中球減少といった血液毒性の他、倦怠感や食欲不振といった非血液毒性症状の発症を認める。SOLO-2試験²⁾では、CTCAE version4.0におけるGrade3以上の貧血を19%、好中球減少を5%の症例に認めた。また全てのGradeを含むと、約80%の症例で悪心・嘔吐、約65%の症例で倦怠感を発症している。これらの有害事象は患者のQOL低下の原因となり、その有害事象のために維持療法を継続できない症例が約11%存在していた。悪心、食欲不振に対しては制吐剤による対症療法を行う場合もあるが、制吐剤の予防的内服を行っても食欲不振の発症をしばしば経験し、また倦怠感については有用とされる薬剤はなく、Gradeは低くとも無視できない有害事象であると考えられる。

人參養榮湯は気血両虚に有効な補剤で、術後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血の保険適応を有している。がん患者への人參養榮湯の有効性について、いくつかの報告がある。Oharaら³⁾は、化学療法中の悪性腫瘍患者で、嘔気や倦怠感の有害事象が生じた症例を対象に、人參養榮湯の内服群と非内服群に分けて比較検討したところ、症状改善率は人參養榮湯内服群で33.9%、非内服群で14.3%と内服群で改善率が有意に高いことを示した(p<0.05)。さらに、人參養榮湯の抗疲労作用⁴⁾や、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⁵⁾、これらの作用が倦怠感や食欲不振の改善に寄与するとされる。またOdaら⁶⁾は、化学療法投与中の婦人科がん患者を対象に、Grade3以上の好中球減少の回復にいたる期間について、人參養榮湯内

服群と非内服群で比較検討をしている。回復に要する期間の平均値は、内服群で5.2日、非内服群で10.5日と、人參養榮湯内服群で有意に短かったと報告している(p<0.05)。

われわれが経験した3症例も、食欲不振や倦怠感といった非血液毒性は人參養榮湯内服により、2~4週間といった比較的短期間で症状の改善を認めた。また、血液毒性については、オラパリブ維持療法前の化学療法において、強い骨髄抑制を認め化学療法の減量あるいは中止を要した症例においても、オラパリブ維持療法中の人參養榮湯内服開始後はGrade3以上の好中球減少の再燃はなかった。Grade3以上の貧血については、内服開始後も複数回の発症を認めているが、輸血による対症療法でオラパリブの長期内服維持が可能となっている。われわれの経験した症例は3例と少ないため、オラパリブにより発症する有害事象に対する人參養榮湯の効果については、今後前向き観察研究で検証していきたい。

今回、人參養榮湯内服により主に非血液毒性の症状改善がはかれ、オラパリブの長期内服が可能となった3症例を経験した。治療効果が望める薬剤の有害事象により治療継続が困難な場合は、治療中止に伴い患者の生存率の低下が危惧される。人參養榮湯を用いて有害事象に対する適切な支持療法を行うことは、患者のQOL改善がはかれ、化学療法の治療継続を可能とし、ひいては患者の生命予後改善につながると考える。

【参考文献】

- 1) Ledermann, J. et al.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N. Engl. J. Med* 366; 1382-1392, 2012
- 2) Pujade-Lauraine E, et al.: Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOTOv21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18; 1274-1284, 2017
- 3) Ohara T, et al.: Clinical evaluation of the combine effect of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang (Japanese name, Hochu-Ekki-to) or Ren-Shen-Yang-Rong-Tang (Japanese name, Ninjin-Youei-to) and anticancer drug tegafur. *Yakuri to Chiryō* 21; 4423-4434, 1993
- 4) 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參養榮湯の臨床評価. *産科と婦人科* 60; 1533-1545, 1993
- 5) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. *Neuropeptides* 75; 58064, 2019
- 6) Oda T, et al.: A clinical study of a traditional Chinese herbal medicine, ninjin-youei-to in bone marrow suppression due to chemotherapy in gynecologic cancer. *The Yamagata Journal of Medicine* 38; 6-9, 2004