

パクリタキセル・カルボプラチン併用療法を行う 婦人科悪性腫瘍患者に対する人参養栄湯の有用性

大阪医科薬科大学 産婦人科(大阪府) 藤原 聡枝

パクリタキセル・カルボプラチン併用療法(TC療法)は、婦人科悪性腫瘍症例に対し、初回治療、再発治療のいずれにおいても近年選択される頻度が最も高い薬物療法である。主な有害事象は、好中球減少を主とした血液毒性や感覚性ニューロパチー、悪心などの非血液毒性がある。有害事象により治療中止に至る頻度は高くないが、治療スケジュールの遅延や薬剤の減量についてはしばしば経験する。今回、TC療法施行中の症例に人参養栄湯を投与し、その有用性について前向き観察研究を行ったので報告する。

Keywords 婦人科悪性腫瘍、パクリタキセル・カルボプラチン併用療法、有害事象、人参養栄湯

はじめに

卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌といった婦人科悪性腫瘍患者に対し、初回あるいは再発治療時に化学療法を行う場合、第一選択となるレジメンはパクリタキセル・カルボプラチン併用療法(TC療法)である頻度が最も高い。標準治療として広く行われる薬物療法ではあるが、一方で貧血、倦怠感や食欲不振、感覚性ニューロパチーなどの有害事象により、QOL低下や薬剤の減量、スケジュールの遅延に至る症例がある。

人参養栄湯は気血両虚に有効な補剤で、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血の保険適用を有している。今回、婦人科悪性腫瘍に対しTC療法を行い、TC療法を開始あるいは開始後に先に述べた症状を有した症例を対象に人参養栄湯を処方し、その有用性について前向き観察研究を行った。

対象と方法

婦人科悪性腫瘍と診断され、TC療法を開始あるいは開始後に、CTCAE v5.0(Common Terminology Criteria for Advanced Events version 5.0)で定めるところのgrade1以上の倦怠感、食欲不振、貧血のいずれかを認めた患者に、クラシエ人参養栄湯エキス細粒 7.5g/日(以下、人参養栄湯)を投与した。対象患者は、人参養栄湯処方後にTC療法を3サイクル以上行う症例とし、経過観察期間は最大6サイクルとした。

調査項目は、骨髓機能(白血球数、好中球数、Hb値、血

小板値)、倦怠感、食欲不振、感覚性ニューロパチーなどの自覚的有害事象に加え、人参養栄湯投与前および投与後の各サイクル終了時にFACT-O(Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian cancer)を用いたQOL調査を行った。FACT-Oは卵巣がんの臨床試験で一般的に用いられるQOL尺度であり、身体症状(7項目)・社会的・家族との関係について(7項目)・精神的状態(6項目)・活動状況(7項目)・その他心配な点(12項目)で構成される。FACT-Oで得られた値をもとに、FACT-O v4 scoringを用いて、総合スコアであるFACT-O total (Score range: 0-152)、身体症状および活動状況を反映したTrial Outcome Index (TOI, Score range: 0-100)を算出する。いずれも高得点でよりQOLが高いと評価する。また、全ての対象患者に対しインフォームドコンセントを実施した。

表1 患者背景

年齢 median(range)	62.9(38-83)	
Body Mass Index median(range)	22.8(18.2-30.4)	
Performance Status n(%)	0	18(90%)
	1	2(10%)
原発巣 n(%)	卵巣/卵管/腹膜	8(40%)
	子宮体部	10(50%)
	子宮頸部	2(10%)
治療ライン n(%)	初回治療	15(75%)
	再発治療	5(25%)
投与サイクル median (range)	4.4(3-6)	
治療レジメン n(%)	Conventional TC*	17(85%)
	TC+Bevacizumab	3(15%)

n=20

* Paclitaxel and Carboplatin

表2 有害事象(血液毒性と非血液毒性)

血液毒性	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade3/4
白血球減少	2(10%)	5(25%)	7(35%)	0	7(35%)
好中球減少	2(10%)	2(10%)	10(50%)	4(20%)	14(70%)
貧血	7(35%)	6(30%)	3(15%)	0	3(15%)
血小板減少	11(55%)	2(10%)	0	0	0
非血液毒性	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade3/4
倦怠感	8(40%)	1(5%)	0	0	0
嘔気	5(25%)	0	0	0	0
食欲不振	3(15%)	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0
腎機能低下	0	0	0	0	0
肝酵素異常	2(10%)	0	0	0	0
感覚性ニューロパチー	11(55%)	1(5%)	0	0	0
アレルギー反応	0	0	0	0	0
感染症	1(5%)	0	0	0	0

n=20

結果

20症例で検討を行い、その患者背景を表1に示す。年齢の中央値は62.9歳、原発巣は10例(50%)が子宮体癌であった。また15例(75%)が初回治療における術後補助化学療法での投与であった。また3例(15%)がベバシズマブ併用レジメンであった。

有害事象の結果を表2に示す。有害事象の評価は、CTCAE v5.0に基づいて行った。非血液毒性では、倦怠感、嘔気、食欲不振、感覚性ニューロパチーを含む全ての項目でGrade3以上の発症を認めなかった。一方、血液毒性に関しては、Grade3以上は好中球減少 14例(70%)、白血球減少 7例(35%)、貧血 3例(15%)で認めたが、血小板減少の発症はなかった。

さらに、治療強度と遅延について表3に示す。20症例のうち7日間以上の治療遅延を要した症例は3例(15%)であったが、3症例とも7日間の遅延で骨髄抑制は回復し治療再開に至っている。薬剤の減量を要した症例は、感覚性ニューロパチーGrade2によりパクリタキセルで減量を行った1例(5%)のみであった。このため、パクリタキセル、カルボプラチンともに85%以上のRelative Dose Intensity (RDI)で投与できた症例はいずれも100%であった。

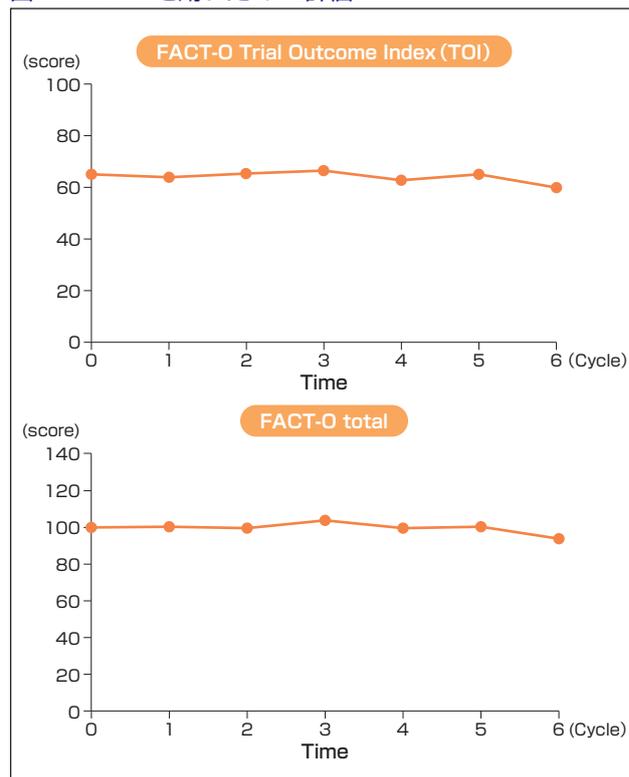
また、FACT-Oを用いたQOL評価において、Trial Outcome Index (TOI)、FACT-O totalのいずれにおいても、人参養榮湯を併用した場合、TC療法のサイクルが進んでもQOLは低下することなく維持されていることが示された(図)。本研究期間中、人参養榮湯に起因すると思われる副作用は認められなかった。

表3 有害事象(治療強度と遅延)

7日間以上の治療遅延 n(%)	3(15%)
減量 n(%)	
パクリタキセル	1(5%)
カルボプラチン	0
Relative Dose Intensity	
パクリタキセル	0.99
カルボプラチン	1.0
85%以上のRDIで投与した割合	
パクリタキセル	100%
カルボプラチン	100%

n=20

図 FACT-Oを用いたQOL評価



考 察

人參養榮湯は気血両虚に有効な補剤である。過去の研究において、人參養榮湯の抗疲労作用¹⁾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²⁾、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³⁾は、化学療法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至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行っている。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 ($p < 0.05$)。

婦人科悪性腫瘍におけるTC療法の有害事象の報告として、初回進行卵巣癌に対し、パクリタキセルとカルボプラチンを3週毎に投与するConventional TC療法と、パクリタキセルを毎週投与しカルボプラチンを3週毎に投与するdose-dense TC療法を比較した日本人を対象に行われた第Ⅲ相試験であるJGOG3016試験⁴⁾を挙げる。今回の人參養榮湯についての前向き観察研究の対象症例は全てConventional TC療法が行われているため、JGOG3016試験におけるConventional TC療法の結果と比較を行った。非血液毒性において、本研究ではいずれの因子もGrade3以上の発症はなかったが、JGOG3016試験においては倦怠感 3%、嘔気 11%、感覚性ニューロパチー 6%の発症を認めた。また骨髄抑制については、好中球減少 88%、貧血 44%、血小板減少 38%の発症頻度であった。この結果は、表2で示したわれわれの観察研究の結果と比較すると、人參養榮湯の併用により血液毒性、非血液毒性ともに頻度が低いことが示される。また、卵巣癌初回治療におけるConventional TC療法を行った309例における毒性について検討が行われたOPAL試験⁵⁾では、スケジュールの遅延および治療強度について報告されている。7日間以上の治療スケジュールの遅延が必要であった頻度は、われわれの試験では15%であったのに対しOPAL試験では28%であった。さらに興味深かったのは、本観察研究では20症例に対し合計87サイクルの化学療法を行っているが、遅延を要したサイクルは87サイクル中3サイクル(3%)であり、頻度としては非常に低いことがいえる。また、85%以上のRelative Dose Intensity (RDI)で投与できた頻度は、本観察研究でパクリタキセル、カルボプラチン両剤で100%であったのに対し、それぞれ60%、68%であった。本観察研究は、症例数の少ない前向き観察研究であり慎重な判断が必要ではあるが、人參養榮湯の内服により有

害事象の発症頻度が低下している可能性が示唆される。

またQOL評価についてLeら⁶⁾は、卵巣癌に対し化学療法を行った72例を対象に、FACT-Oを用いた観察研究の結果を報告している。QOL低下に関与する因子について検討を行っているが、化学療法のレジメンやその奏効の他に、化学療法のサイクルが進むにつれてQOLが低下していた。本観察研究でも同様のFACT-Oによる評価を行っているが、化学療法のサイクル数が進んでもQOLの低下はなく維持されていることが示された。このことから、人參養榮湯がQOLの維持に有用である可能性が示唆された。

結 語

TC療法施行時の貧血を含む骨髄抑制の発症頻度は、人參養榮湯の併用で軽減され、薬物療法の治療強度が維持される可能性が示唆された。また、人參養榮湯の内服はTC療法中のQOLの維持に有用である可能性も示唆された。

【参考文献】

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Oda T, Ohnuki T, Kihara K, et al.: A clinical study of a traditional Chinese herbal medicine, ninjin-yoei-to in bone marrow suppression due to chemotherapy in gynecologic cancer. *The Yamagata Journal of Medicine* 38: 6-9, 2004
- 4) Katsumata N, et al.: Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 374: 1331-1338, 2009
- 5) Sivakumaran T, et al.: Evaluating the impact of dose reductions and delays on progression-free survival in women with ovarian cancer treated with either three-weekly or dose-dense carboplatin and paclitaxel regimens in the national prospective OPAL cohort study. *Gynecol Oncol* 158: 47-53, 2020
- 6) Le T, et al.: Quality of life evaluations in patients with ovarian cancer during chemotherapy treatment. *Gynecol Oncol* 92: 839-844, 2004