

# 乳癌補助化学療法時に発症した全身および患側上肢リンパ浮腫に対し柴苓湯が奏効した2例

いまむらウイミズクリニック 産婦人科/乳腺外科(長崎県) 渡海 由貴子

乳癌周術期の化学療法、特にタキサン系投与に伴う全身浮腫および患側のリンパ浮腫はしばしば問題となり、治療に難渋することがある。理学療法指導や体重コントロールとあわせて薬物療法としてはステロイドや利尿剤の投与を行うことが多いが、これらの薬剤を使用しにくい背景をもつ症例もある。漢方薬での対処を試み、利水作用のある柴苓湯を使用し奏効した2例を紹介する。

**Keywords** 乳癌、化学療法、浮腫、リンパ浮腫、タキサン、柴苓湯

## はじめに

乳癌患者において、周術期のドセタキセル(DTX)に起因する全身浮腫、患側上肢のリンパ浮腫の発現は生活の質(Quality of life: QOL)の低下など患者の日常生活や仕事への影響も大きく、場合によっては治療中断を余儀なくされることもある。リンパ浮腫の危険因子としては腋窩リンパ節郭清による術後リンパ浮腫が広く知られるが、これは手術の縮小化により減少しつつある。その一方で化学療法、特にタキサン系抗癌剤適応患者の増加に伴う、化学療法単独もしくは手術と複合的に生じるリンパ浮腫が問題となっており、その対策が必要である。今回、乳癌手術および術前または術後化学療法としてエピルピシン・シクロフォスファミド(EC) 4コース後DTX 4コース施行した患者2例において、浮腫の改善目的にDTX 2コース目終了後から漢方薬の柴苓湯を投与し、ある程度の有効性がみられたため報告する。

## 症例1 74歳 女性

BMI: 29.0 既往歴: 変形性股関節症

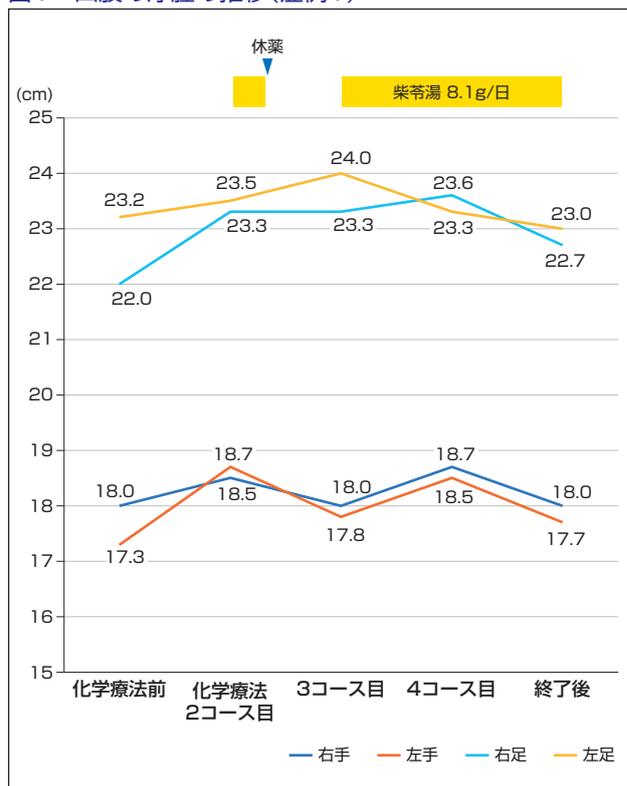
左乳癌pT2N1a Mo pStage 2B。左乳房切除+腋窩リンパ節郭清。Triple negativeタイプ。術後上記化学療法を行った後、術後胸壁鎖骨上に放射線照射あり。

術後化学療法として当初はdose dense EC-DTXを開始したが、G-CSF製剤への忍容性なく、3週毎のEC90-DTX70に変更して施行。EC終了後、DTX初回投与後から全身浮腫に加え左上肢のリンパ浮腫出現。フロセミド20mg/日で開始したが、排尿が頻回になるとして3日後自

己中止。DTX 2コース目投与時からクラシエ柴苓湯エキス細粒8.1g(分2)を投与開始したが、なんとなくふらつきがあるなどの理由で3コース目まで自己中止しその後再開、放射線終了後まで継続。四肢の浮腫の推移を図1に示す。浮腫の程度は、手関節から中枢側5cm、足関節から中枢側5cmで経時的に測定し比較した。

DTX投与後浮腫の出現から柴苓湯投与を開始すると、四肢すべてで浮腫の軽減を認めたほか、患側上肢の浮腫の軽減がより明らかであった。いったん「服用後のふらつき」

図1 四肢の浮腫の推移(症例1)



を訴え自己中止後は浮腫が再度増悪したため再開したが、その後同症状はおこらず、柴苓湯との因果関係はないものと思われた。

## 症例2 49歳 女性

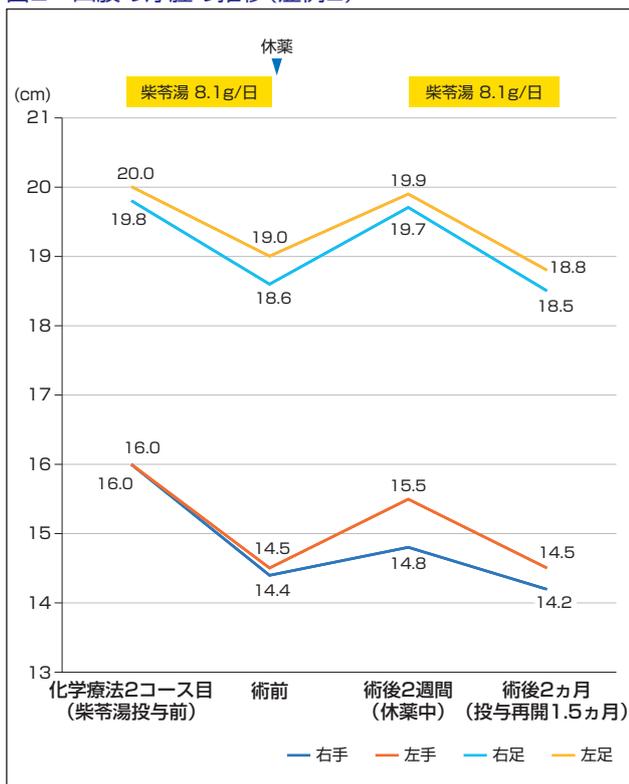
BMI：23.7 既往歴：1型糖尿病

右乳癌術後13年、左乳癌pT1cN0M0 pStage1。Luminal-HER2タイプ。

術前化学療法として3週毎のEC90-DTX70+トラスツズマブ (Tmab) 施行。左乳房部分切除+センチネルリンパ節生検施行。DTX開始後全身の浮腫とともに、患側上肢のリンパ浮腫顕在化あり。DTX 2コース目からクラシエ柴苓湯エキス細粒8.1g(分2)投与開始し、術当日から術後2週間まで休薬。術後から左前腕に部分的なリンパ浮腫が出現したため、柴苓湯を再開した。四肢の浮腫の推移を図2に示す。

DTXによる浮腫は、術前また術後再開した柴苓湯により軽減したと思われた。1型糖尿病により、デキサメタゾン投与で血糖の上昇が目立ち、通常使用する標準量からデキサメタゾンを増量させることはしなかった。術後、全身

図2 四肢の浮腫の推移(症例2)



浮腫に加えて出現した上肢のリンパ浮腫は13年前の右側でなく、直近手術した左側で顕在化した。柴苓湯再開により、全身浮腫および上肢のリンパ浮腫は軽快傾向となった。柴苓湯投与中血糖への影響を含め、副作用を認めなかった。

## 考察

術後薬物療法としてアンストラサイクリンにタキサンを順次併用することは乳癌診療ガイドラインに推奨グレードAとして表記されている<sup>1)</sup>。

日本リンパ浮腫学会によると、「タキサン系が続発性リンパ浮腫の危険因子であるのはLimited-suggestive (可能性あり)」とされている<sup>2)</sup>。タキサン系、特にDTXによる浮腫の発現は累積投与量が増えるほど頻度が増すという特徴があり、総投与量が300~400mg/m<sup>2</sup>の場合<sup>3)</sup>や1回投与量が100mg/m<sup>2</sup>の場合<sup>4)</sup>に出現しやすいとされている。

上記2症例においてDTX総投与量はそれを超えるほどではないにせよ、症例1は、肥満、腋窩郭清、高齢とリンパ浮腫のハイリスク症例<sup>5)</sup>であり、DTX投与後に全身浮腫、リンパ浮腫とも著明となった。症例2は腋窩郭清でなくセンチネルリンパ節生検であったにもかかわらず、DTX+Tmab投与後の全身浮腫および術後においては患肢のリンパ浮腫が明らかになった。HER2陽性乳癌患者においてTmabとの併用療法ではより早期からの高頻度な浮腫の発現(発現率75.0%)が起こると報告<sup>6)</sup>もあり、これに合致した。

タキサンによる浮腫に対してデキサメタゾンの予防投与が有効<sup>7, 8)</sup>とされているが、上記2症例のように変形性股関節症や1型糖尿病といった、ステロイドを増量しにくい要因を備えているケースもある。

五苓散と小柴胡湯の合剤である柴苓湯は、五苓散のもつ利尿作用<sup>9, 10)</sup>(水分代謝調整作用、血流促進・利尿補助作用)と、小柴胡湯のもつ抗炎症作用<sup>11)</sup>、線維化抑制作用<sup>11)</sup>、免疫賦活作用<sup>12)</sup>を併せもっている。この利尿作用とは、西洋医学で用いられる利尿剤とは異なる機序で水分の代謝を促すものと考えられている。

症例1、2とも、柴苓湯の休薬期間が生じている。その期間は浮腫の増悪がみられたが再開後は軽減しており、複合的に良い結果をもたらしていると推察できる。

浮腫そのものを軽減するにはフロセミドに代表される

利尿剤は効果的であるが、強制的な水分除去による体液の減少、電解質異常などの副作用が懸念される。急激な排尿回数の増加を嫌いアドヒアランスが悪い患者もいる。一方柴苓湯は、体内水分の分布や量、電解質バランスを調節し、体内の条件によって利尿作用または抗利尿作用を示すため利尿剤で認められる副作用を起こしにくいとされている<sup>9, 10)</sup>。排尿回数の急激な増加もなく、アドヒアランスも良い傾向にあるといえる。

日本リンパ浮腫学会のガイドラインによると、「続発性リンパ浮腫に対して漢方薬を使用した場合、使用しなかった場合に比べてリンパ浮腫は軽減するか？」のCQにはグレードC2<sup>2)</sup>とされているが、薬物療法の1つの選択肢として柴苓湯を考慮してよいと思われる。

## 結語

乳癌周術期化学療法における全身浮腫および患側のリンパ浮腫に対し、リスクのある症例においては、化学療法開始前から十分に患者に説明し理解していただくとともに適切なアセスメントを実施し、複合的治療の一環として柴苓湯が奏効する可能性も視野に入れておく。

## 【参考文献】

- 1) 日本乳癌学会: 乳癌診療ガイドライン2018年版(追補2019). 金原出版, 2019
- 2) 日本リンパ浮腫学会: リンパ浮腫診療ガイドライン2018年版. 金原出版, 2018
- 3) Semb KA, et al.: Capillary protein leak syndrome appears to explain fluid retention in cancer patients who receive docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 16; 3426-3432, 1998
- 4) Jones S, et al.: Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 27; 1177-1183, 2009
- 5) Swaroop MN, et al.: Impact of adjuvant taxane-based chemotherapy on development of breast cancer-related lymphedema: results from a large prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat* 151; 393-403, 2015
- 6) 宇野健一 ほか: 乳がん患者へのドセタキセル投与時の浮腫の発現状況および関連因子の調査. *癌と化学療法* 47; 1069-1073, 2020
- 7) Montoya M, et al.: Docetaxel and fluid retention: Use of single-dose dexamethasone. *J Clin Oncol* 25; 19635, 2007
- 8) Ferraresi V, et al.: Toxicity and activity of docetaxel in anthracycline-pretreated breast cancer patients: A phase II study. *Am J Clin Oncol* 23; 132-139, 2000
- 9) 松田宗人 ほか: 柴苓湯の利尿作用. *和漢医薬学会誌* 10; 204-209, 1993
- 10) 藤塚直樹 ほか: 柴苓湯の浮腫改善作用に対する基礎研究. *漢方と最新治療* 9; 321-325, 2000
- 11) 須田俊宏 ほか: 柴苓湯が示す多様な薬理作用の臨床的意義-内因性ステロイド分泌調節と慢性腎炎モデルにおける線維化抑制作用-. *Mebio* 22; 84-89, 2005
- 12) 大城 孟: 四肢リンパ浮腫患者に対する漢方療法-小柴胡湯-. *Prog Med.* 13; 615-620, 1993