

食道癌治療における人參養榮湯の有用性

大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 消化器外科学(大阪府) 張野 誉史、田中 晃司

食道癌に対する術前治療として、進行度や全身状態に応じて化学放射線療法 (DCF-RT療法) を施行するが、この治療は血液毒性に加えて非血液毒性として食欲低下、嘔気・嘔吐、食道炎などが生じることから、これらの副作用を適切にマネジメントする必要がある。さらに、食道癌患者は術前からQOLが低下しており、初期からのQOLの維持・改善の治療を併せて行うことが重要である。そこでわれわれは、DCF-RT療法の施行期間中に生じた倦怠感・体力低下に対するクラシエ人參養榮湯エキス細粒の効果を検討した。本稿では、非投与群との比較検討を行った臨床試験結果および2症例を供覧し、人參養榮湯の有用性について考察した。

Keywords 人參養榮湯、食道癌、DCF-RT療法、ヘモグロビン値、咳

緒言

食道癌は、悪性腫瘍の中でも予後不良で根治の困難な癌として知られている。また、食道癌患者は自覚症状の乏しきや、発見の難しさから診断時に進行した状態で見つかることが多く、腫瘍による通過障害のため脱水や低栄養となっていることも少なくない。

食道癌に対する治療戦略として、手術や化学療法もしくは化学放射線治療などの術前治療が行われることが多い¹⁾。術前治療の副作用などにより体力低下、臓器機能の低下が生じ得るが、それらは術後合併症や長期予後との関連性が報告されており、術前治療中の副作用マネジメントは非常に重要である²⁾。また食道切除術は侵襲が非常に大きく、術後短期的には術後合併症が比較的高頻度に生じるほか、倦怠感、食欲低下、嘔気、空咳、気分不良などの症状が長期にわたり持続し、QOL低下の原因となっている。これらの諸症状は、食事指導や生活習慣の指導のみならず、西洋医学的な投薬治療でも改善しないことをしばしば経験するため、漢方薬を組み合わせることで症状の軽減およびQOL改善に役立つことが期待される。

人參養榮湯は悪性腫瘍患者の身体的・精神的な不定愁訴にしばしば用いられる。人參養榮湯の服用により、食道癌治療中に生じた疲労感などを改善させた報告が散見されるが³⁻⁵⁾、術後のQOL改善にも寄与できたという報告は少ないのが現状である。

当科では、食道癌の術前化学放射線療法時や、食道癌術後の疲労倦怠や体力低下に対して人參養榮湯の投与を行ってきたので報告する。

DCF-RT療法70例での検討

われわれは食道癌治療のさらなる成績向上を目指し、術前治療としてDCF-RT (DCF: DTX+CDDP+5-FU、放射線治療: 50.4Gy/28Fr) 療法を行っている。そこで、DCF-RT療法施行期間中に生じた疲労倦怠や体力低下に対して、クラシエ人參養榮湯エキス細粒7.5g/日 (以下、人參養榮湯) の服用を希望し投与を行った患者30例を投与群、同時期に服用を希望しなかった40例を非投与群として後方視的に解析した。

治療開始から42日目までの血中ヘモグロビン (Hb) 値を2群間で χ^2 検定を用いて比較したところ、投与群で貧血の進行を抑制できる傾向を認めた (図1)。非血液毒性においても、CTCAE v4.0 Grade2以上の食欲不振は投与群3例 (10%)、非投与群11例 (28%) ($p=0.071$)、悪心は投与群1例 (3%)、非投与群8例 (20%) ($p=0.032$)、倦怠感は投与群3例 (10%)、非投与群12例 (30%) ($p=0.044$) と、人參養榮湯投与によりDCF-RT療法の副作用が軽減される傾向を認めた。

図1 血中Hb値の推移

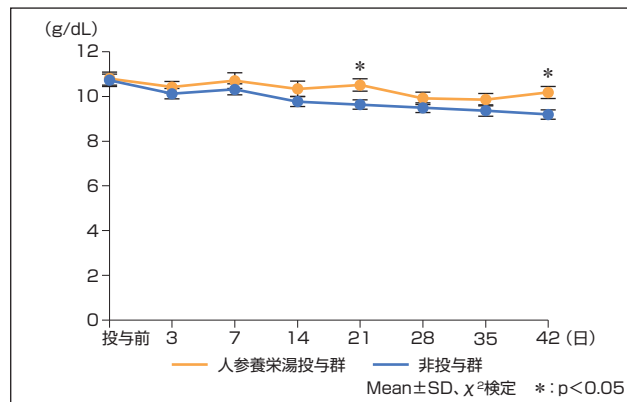
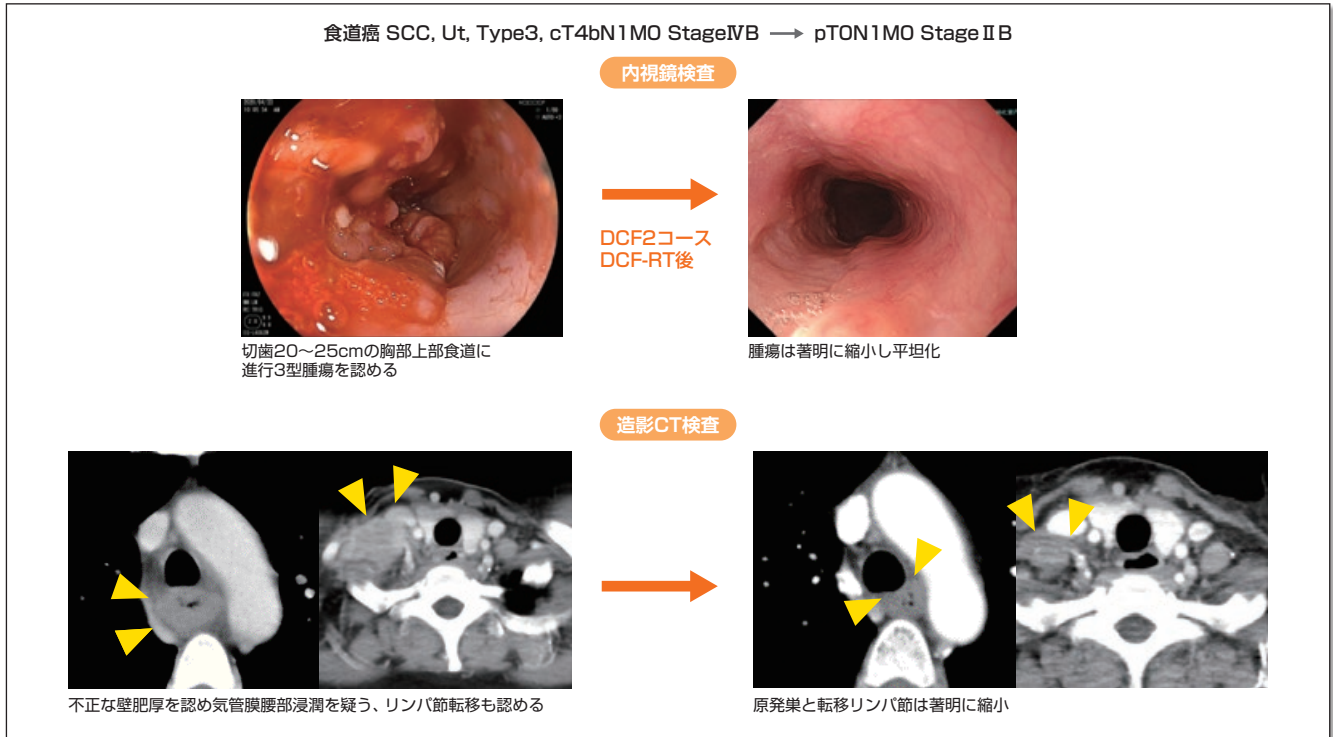


図2 症例1



症例1 食道癌化学放射線療法中の人参養栄湯投与(図2)

【身体所見】 49歳女性。PS0。159cm、55kg、BMI 21.7kg/m²。

【既往歴】 特記無し

【生活歴】 アルコール：ビール500mL/日、喫煙歴：タバコ20本/日×28年

【病歴】 嚥下困難感を主訴に前医を受診。食道癌(SCC, Ut, Type3, cT4b：気管 N1M0 StageIVB)と診断され、DCF療法を2コース施行。治療効果は不変(SD)であり、さらなる集学的治療目的に当院へ紹介となった。

【治療経過】 追加治療として、DCF-RT療法を施行する方針となった。治療開始5日目に悪心の訴えがあり、人参養栄湯の投与を開始したところ、DCF-RT療法期間中の副作用としては、CTCAE ver4.0 Grade1の悪心のみであり、DCF-RT療法を継続することができた。DCF-RT療法終了時の効果判定は部分奏効(PR)であり、根治切除目的に胸腔鏡下食道垂全摘、リンパ節郭清、胸骨後胃管再建術を施行した。術後合併症なく退院され、化学放射線療法施行後の病理組織学的結果はypTON1M0 StageIIB、原発巣の効果判定はGrade3であり、癌細胞は完全に消滅していた。現在術後2年が経過しているが無再発生存中である。

症例2 食道癌術後の人参養栄湯の内服効果(図3)

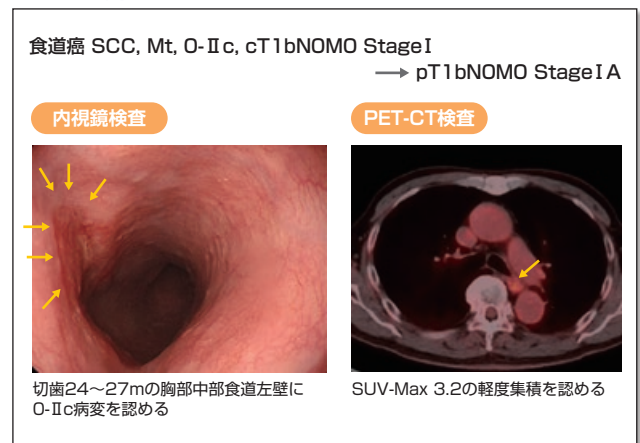
【身体所見】 75歳男性。PS0。168cm、60kg、BMI 21.3kg/m²。

【既往歴】 特記無し

【生活歴】 アルコール：焼酎2合/日、喫煙歴：タバコ30本/日

【病歴】 胸部圧迫感を主訴に近医を受診。上部消化管内視鏡検査で食道癌(SCC, Mt, 0-IIc, cT1bN0M0 StageI)と診断され、手術目的に当院へ紹介受診となった。

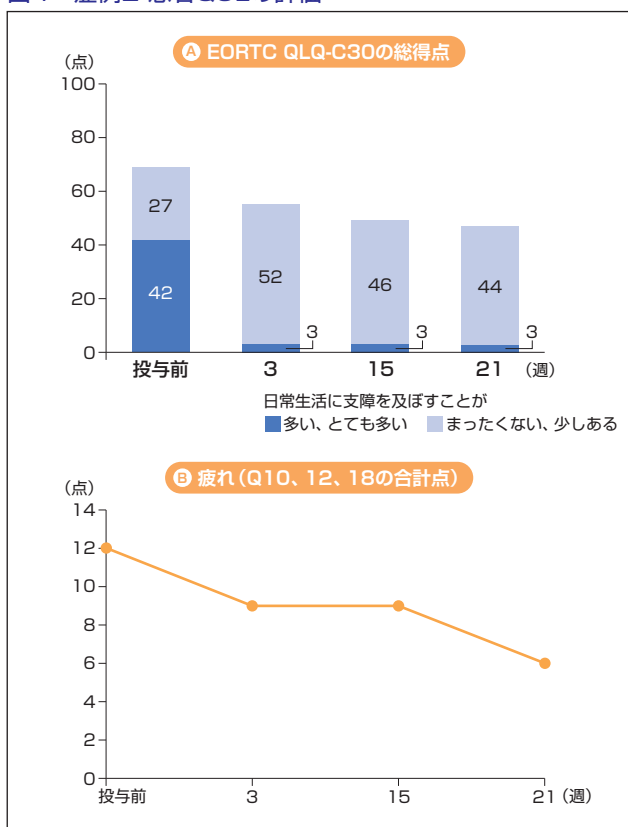
図3 症例2



【治療経過】 胸腔鏡下食道亜全摘術、2領域リンパ節郭清、胸骨後胃管再建を施行した。術後3週目の退院時に疲労感と空咳症状の訴えがあったため、人參養榮湯の内服を開始した。患者QOLの評価をEORTC QLQ-C30にて、咳嗽症状の評価をレスター咳問診票⁶⁾にて実施した。EORTC QLQ-C30の総得点は内服前の69点に対して、人參養榮湯の内服開始3週後で55点(内服前の80%)に、21週後には47点(内服前の68%)にまで改善を認めた(図4A)。

EORTC QLQ-C30の総得点の詳細をみると、日常生活に支障を与える影響が「とても多い」もしくは「多い」と回答したのは、内服開始前は14/30項目(42点)であったが、内服3週後には1/30項目(3点)だけで認めるまでに改善していた。中でも特に「疲れ」に重きを置いたQ10(休息をとる必要がありましたか)、Q12(体力が弱くなったと感じましたか)、Q18(疲れていましたか)の合計得点は内服前が12点であったのに対し、内服3週後には9点、21週後には6点と、内服前の半分にまで改善を認めた(図4B)。また、レスター咳問診票では、内服前が71点と咳嗽症状が強かったのに対し、内服3週目では88点、9週目の時点で109点と自覚症状の改善を認めた(図5)。現在術後2年が

図4 症例2 患者QOLの評価



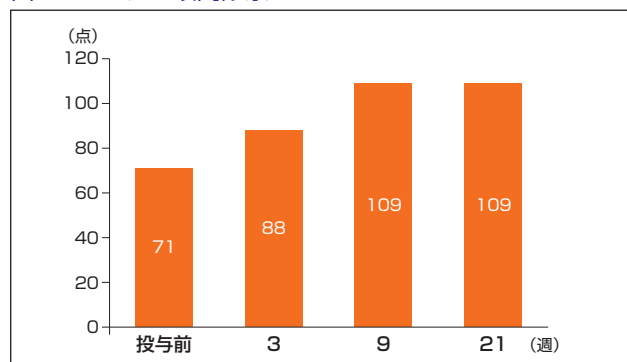
経過しているが、無再発で外来通院中である。

なお、今回報告した症例において、人參養榮湯に起因すると考えられる副作用はみられなかった。

考察

食道癌においては、診断時から食道狭窄による嚥下障害や栄養障害、誤嚥・瘻孔による咳嗽、腫瘍による胸痛などを来している場合が少なくない。食道癌に対する術前治療として、進行度や全身状態に応じ、化学放射線療法(DCF-RT療法)が行われるが、この治療法は毒性が強く、血液毒性のほか非血液毒性として食欲低下、嘔気・嘔吐、食道炎などが生じる。これらの有害事象は治療薬の減量や中断などに直結しており、治療効果にも影響する可能性があるため、安全かつ効果的な術前治療を実施するためには、これらの副作用を適切にマネジメントする必要がある。また、食道癌患者のQOLに関する先行研究では、食道癌術前からQOLが低下しその後も低下傾向にあることや、QOLは術後6ヵ月においても低下しており、疲労、食欲低下、咳、嘔気、膨満感、気分不良、不眠などの症状を経験していたと報告している⁷⁻⁹⁾。つまり、食道癌患者には様々な症状が術前から術後長期にわたって出現し、QOLが低下している可能性があり、初期からの症状緩和やQOLの維持・改善のための治療を併せて行っていくことが重要である。このような諸症状に対しては、食事・生活指導のみでは改善しないことがあり、薬物の投薬が行われている。しかしながら、咳嗽や消化管機能の低下は、薬品の投与では改善しないこともしばしば経験する。また、個々の症状に対して複数の処方なされることがあるが、食道癌術後には嚥下機能、吻合部の通過障害などのため、多数の薬を内服するだけでも苦痛を感じている患者も少

図5 レスター咳問診票



なくない。

人參養榮湯は術後の体力低下、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おり、気血両虚に有効な補剤である。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。大川ら¹⁰⁾は、悪性腫瘍患者の放射線治療中にみられた自覚症状および白血球減少に対し、人參養榮湯の内服群と非内服群を比較検討したところ、最終全般改善度は内服群でやや改善以上が82.1%、改善以上が41.1%であり、非内服群に比し有意に良好だったことを報告しているほか、消化器癌術後維持化学療法(5-FU)に伴う食欲不振、倦怠感、悪心・嘔吐、貧血の改善が報告されている¹¹⁾。過去の研究において、人參養榮湯の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¹²⁾や、抗疲労作用¹³⁾が報告さ

れ、これらの作用が食欲不振や倦怠感の改善に寄与するとされる。また、人參養榮湯は、骨髄多能性造血幹細胞に対する分化促進作用を有し骨髄造血を促進することが報告されており^{14, 15)}、臨床的にも貧血への有効性が示されている^{16, 17)}。さらに、構成生薬の遠志・五味子は去痰、鎮咳作用を有し、慢性閉塞性肺疾患(COPD)において、呼吸器症状を改善させたと報告されており¹⁸⁾、これらにより化学放射線療法中の貧血、食欲不振、悪心、倦怠感などの有害事象の軽減、また、食道癌術後に生じた疲労や咳嗽などの症状改善に寄与できたのではないかと推察する。

以上から人參養榮湯は、食道癌の術前化学放射線療法や手術治療において、症状緩和やQOLの維持・改善に有用であり、食道癌治療の成績向上に寄与できる可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 日本食道学会編: 食道癌診療ガイドライン第4版, 金原出版, 2017
- 2) 高張大亮 ほか: 化学療法, 日消誌 106: 771-778, 2009
- 3) 垣内正則 ほか: 消化器癌術後患者に対する人參養榮湯の臨床効果. Prog Med. 12: 1649-1651, 1992
- 4) 福原研一朗 ほか: 消化器がん化学療法の副作用における人參養榮湯の効果. 癌と化学療法 46: 1033-1037, 2019
- 5) Okada K, et al.: Impact of Ninjin'Yoeito on Fatigue in Patients Receiving Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Therapy: A Prospective, Single-Arm, Phase II Open Label, Nonrandomized, Historically-Controlled Study. Curr Ther Res Clin Exp. 2020: 93, 100605.
- 6) Birring SS, et al.: Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Thorax 58: 339-343, 2003
- 7) Egberts JH, et al.: Impact of the site of anastomosis after oncologic esophagectomy on quality of life a prospective, longitudinal outcome study. Ann Surg Oncol 15: 566-575, 2008
- 8) 松下年子 ほか: 手術を受ける消化器癌患者の不安, 抑うつおよびQOL (Quality of Life) と対処行動の関連. 日保学誌 8: 5-14, 2005
- 9) Viklund P, et al.: Quality of life and persisting symptoms after esophageal cancer surgery. Eur J Cancer 42: 1407-1414, 2006
- 10) 大川智彦 ほか: 悪性腫瘍患者の放射線照射に伴う白血球減少および自覚症状に対する人參養榮湯の有効性の検討. 癌の臨床 41: 41-51, 1995
- 11) 阿部憲司: 術後維持化学療法における人參養榮湯の使用経験. Prog Med. 10: 2855-2863, 1990
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Takano F, et al.: Oral Administration of Ren-Shen-Yang-Rong-Tang 'Ninjin'yoeto' Protects against Hematotoxicity and Induces Immature Erythroid Progenitor Cells in 5-Fluorouracil-Induced Anemia. Evidence-Based Complement Altern Med; 6: 247-256, 2009
- 15) Inoue T, et al.: Herbal drug ninjin'yoeto accelerates myelopoiesis but not erythropoiesis in vitro. Genes to Cells; 19: 432-440, 2014
- 16) 安東規雄: 産婦人科領域における貧血に対する人參養榮湯の単独使用による増血効果について. 日東医誌 50: 461-470, 1999
- 17) Motoo Y.: Herbal medicine Ninjinyoeito ameliorates ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. World J Gastroenterol; 11: 4013. 2005
- 18) 加藤士郎 ほか: 慢性閉塞性肺疾患における3大参茸剤の臨床的有効性. 漢方医学 40: 172-176, 2016