

肺がん免疫化学療法における 人参養栄湯の使用経験

関西労災病院 呼吸器外科(兵庫県) 戸田 道仁

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の登場により肺癌治療は大きく進歩した。一方、人参養栄湯は化学療法治療時における食思不振や全身倦怠感の改善に広く臨床応用されている。そこで、化学療法中のIV期NSCLC及びED-SCLC患者に対し、ICI治療に人参養栄湯を併用したところ、患者の自覚症状の改善及び栄養指標、炎症指標の改善が得られた3症例を経験した。本稿では症例を供覧し、あわせてICIと人参養栄湯の併用効果について考察した。

Keywords 人参養栄湯、慢性炎症、腫瘍微小環境、免疫チェックポイント阻害薬

緒 言

2022年版肺癌診療ガイドラインにおいてdriver mutation陰性のIV期非小細胞肺癌(NSCLC)及び進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)では1st lineに免疫チェックポイント阻害薬(ICI)単剤もしくは細胞障害性抗癌剤(Chemo)とICIの併用療法が推奨されている¹⁾。

人参養栄湯(NYT)は12種類の生薬の抽出成分を含む漢方薬であり、病的状態での体力・栄養状態の改善効果が報告されている²⁾。Chemoの有害事象の一つである食思不振に対しても有用性が示され、栄養状態の改善に伴い体力低下を防ぐことにより長期間の抗癌治療を可能とすることで予後改善への影響が示唆されている。

近年の基礎研究ではNYTの免疫活性化作用が示唆されており³⁾、免疫チェックポイントを阻害し抗腫瘍効果を現すICIとの併用は、ChemoとNYTとの併用以上に抗癌治療の予後改善効果が期待される。

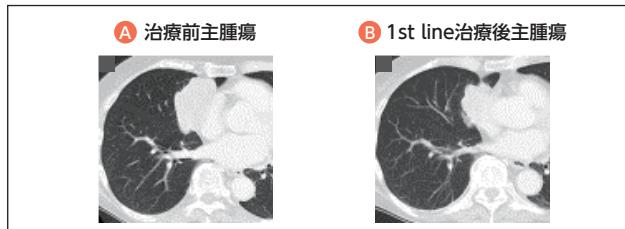
われわれはこれまで化学療法中のIV期NSCLC及びED-SCLC患者に対して食思不振や体力低下改善の目的にNYTを導入してきた。今回、2020年1月から2022年12月までの間にICI治療に並行してNYTを内服した9例のIV期NSCLC及びED-SCLC患者のうち20日間以上NYTを内服継続した3例について報告し、ICIとNYTの併用効果について文献的考察を含めて検討した。

症例1

69歳 男性。肝細胞癌の術後経過観察中に労作時呼吸困

難及び右背部痛で当院を受診した。右大量胸水を認め、胸腔ドレナージを行い精査し肺腺癌の診断を得た。PET-CT検査で右胸膜播種及び多発骨転移を認め、右原発性肺腺癌IVB期の診断となった。driver mutation陰性、PD-L1 TPS(22C3)10%であった。本症例に対して1st line : CDDP+PEM+Ipilimumab+Nivolumab(CDDP+PEMは1コースで終了)を導入した。導入後1.5ヵ月で食思不振・倦怠感Grade1(CTCAE)をきたし、同3ヵ月には下痢Grade2もきたして倦怠感増悪を認めた。同日よりNYTを内服開始し5ヵ月間内服継続し倦怠感・食思不振の消失、下痢はGrade1への軽減を得た。内服開始後の効果判定で最良効果partial response(PR)を得た(図1)。その後同治療を継続したが9ヵ月後に原病死した。

図1 症例1 治療前後 CT画像

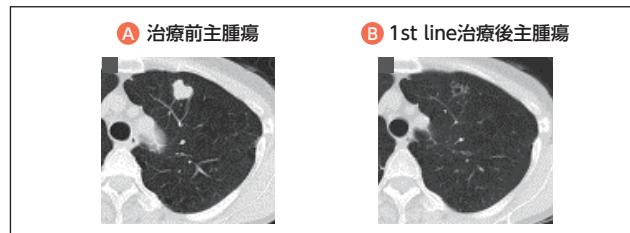


症例2

60歳 女性。ふらつき及び呂律困難で当院を受診した。脳腫瘍及び左肺腫瘍を認め、開頭脳腫瘍摘出術を行い肺癌脳転移の診断を得た。組織型は肺肉腫様癌でdriver mutation陰性、PD-L1 TPS 1%未満であった。本症例に対して1st line : CBDCA+PTX+Ipilimumab+

Nivolumab(CBDC + PTXは1コースで終了)を導入した。導入後0.2ヵ月で好中球減少Grade3をきたし、同1.5ヵ月には末梢神経障害Grade1及び全身倦怠感Grade1を認めた。同日よりNYTを内服開始し1ヵ月間内服継続し全身倦怠感の消失、好中球減少・末梢神経障害の改善を得た。内服開始後の効果判定で最良効果complete response(CR)を得た(図2)。治療開始3ヵ月で薬剤性肝障害Grade3をきたしたため治療を中断し、以降は経過観察のみで現在まで24ヵ月間CRを維持している。

図2 症例2 治療前後 CT画像

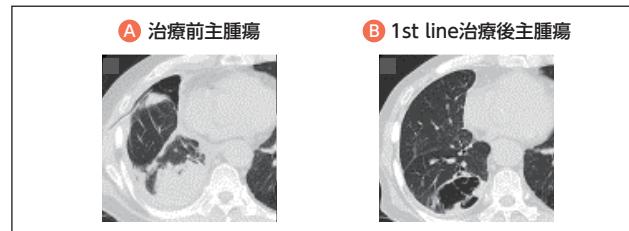


症例3

75歳 女性。食思不振・全身倦怠感で当院を受診した。CT検査で多発肝腫瘍及び右肺腫瘍を認め、肝生検を行い小細胞肺癌肝転移の診断を得た。治療開始前に食思不振・倦怠感Grade3に対してNYT内服を開始した。本症例に対して1st line : CBDC + VP16 + Atezolizumab(CBDC + VP16は6コースで終了)を導入した。導入後は徐々に食欲・倦怠感とも回復し、2ヵ月で症状消失し抗癌治療の有害事象なく治療継続されNYTも内服継続中である。効果判定で最良効果PRを得ている(図3)。

図3 症例3 治療前後 CT画像

図3 症例3 治療前後 CT画像



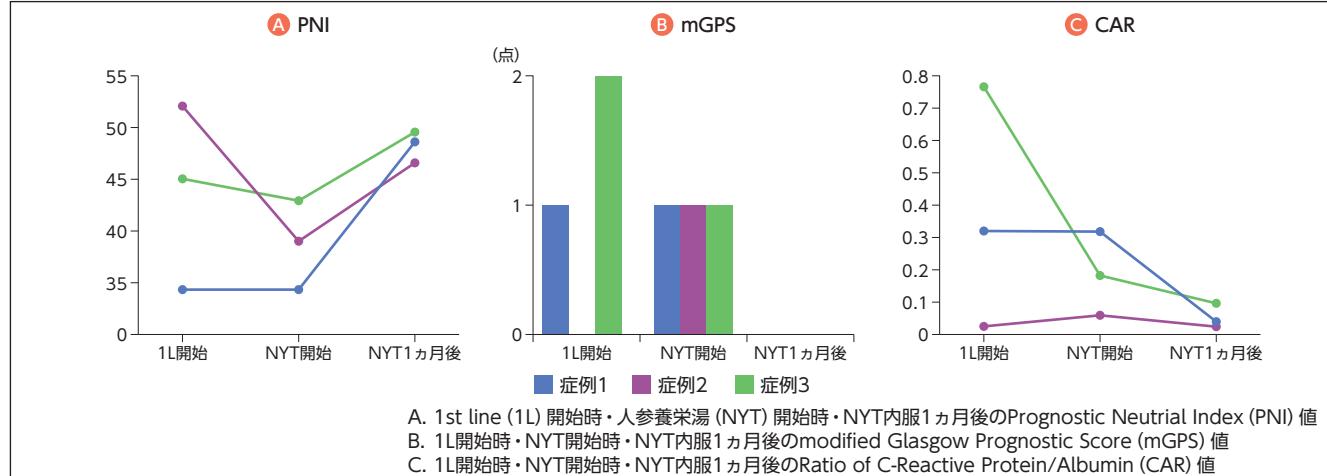
3症例の栄養・慢性炎症指標の推移

3症例のNYT内服継続による栄養状態及び慢性炎症状態に与える影響を血液検査データを用いて評価した。評価項目はPrognostic Nutritional Index(PNI)⁴⁾、modified Glasgow Prognostic Score(mGPS)⁵⁾、Ratio of C-Reactive Protein/Albumin(CAR)⁶⁾を用い、各項目を①1st line(1L)開始時、②NYT内服開始時、③NYT内服1ヵ月後の3点で評価した。なお化学療法の有害事象や顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)製剤予防投与の影響を受けるNeutrophil to lymphocyte ratio(NLR)、Platelet to lymphocyte ratio(PLR)は評価項目から除外した。

全身栄養指標であるPNIは1st line(1L)開始時と比較し、化学療法導入に伴いNYT内服開始時には低下をきたしたが、NYT内服1ヵ月後はいずれもPNIの上昇を認めた(図4A)。

慢性炎症指標であるmGPSはNYT内服開始時では3症例とも1点であった。NYT内服1ヵ月後において3症例とも0点に低下した(図4B)。

図4 3症例の栄養指標の推移



同様に慢性炎症指標であるCARはNYT内服開始時と比較し3症例ともNYT内服1ヵ月後で低下を認めた(図4C)。

なお、3症例ともにNYTに起因する副作用は認められなかった。

考 察

腫瘍微小環境における慢性炎症の惹起と免疫系への影響

周知の通り、ChemoとICIとでは癌細胞に対する作用機序が大きく異なる。Chemoは細胞周期を阻害することによる細胞分裂の抑制により癌細胞増殖を制御する。細胞分裂の活発な体内的正常細胞も細胞周期の阻害が起こるため、骨髓抑制や消化器症状などの副作用を生じ得る。Chemo中におけるNYTの併用についてはこれまで報告されているように²⁾、上記のようなChemoに関連する副作用(食思不振など)を軽減することでChemoの忍容性を向上させ、結果として生存率や無増悪生存の向上に寄与していると考えられる。

ICIはPD-1、PD-L1やCTLA4を標的とする。PD-L1は腫瘍の他、マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞などに発現し、結合相手のPD-1は細胞障害性T細胞などの免疫細胞に発現する。PD-L1がT細胞上のPD-1に結合すると、T細胞が不活性化する。このように腫瘍は免疫監視機構から逃れて増殖する⁷⁾。このような腫瘍周囲微小環

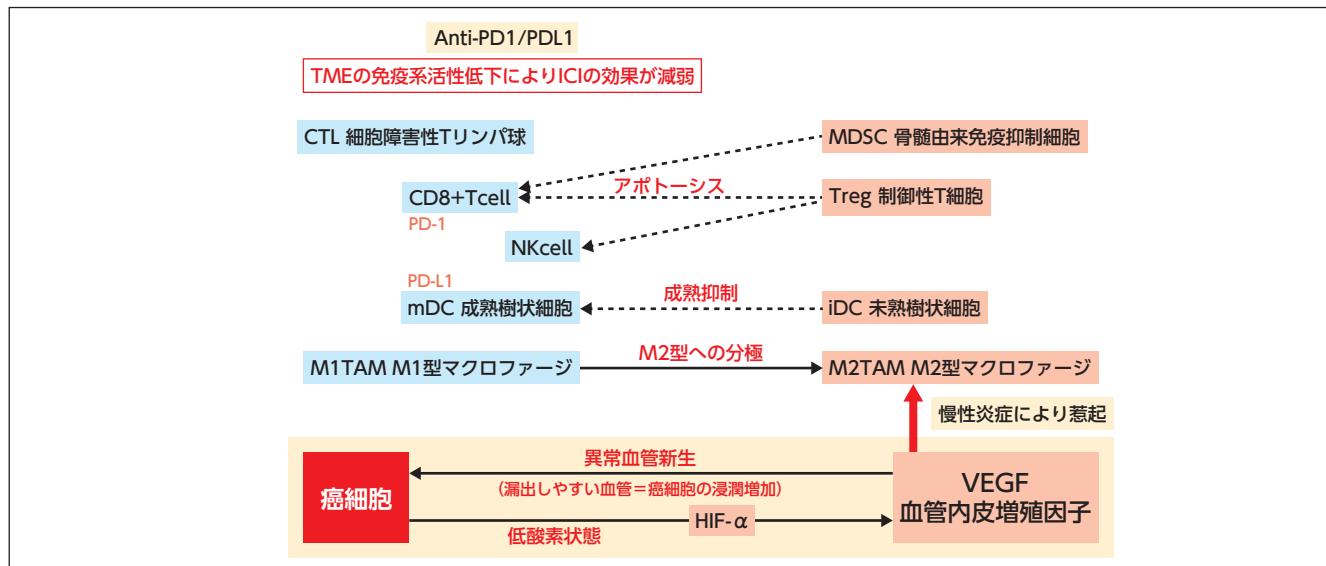
境(TME)の免疫系は様々な因子によって影響を受ける。骨髓由来免疫抑制細胞(MDSC)や制御性T細胞(Treg)などが活発な状態では、免疫系の不活性化が促されICIを投与しても効果が乏しい。MDSCやTregはTMEの低酸素状態や慢性炎症状態により惹起される。そのような病態下では血管内皮増殖因子(VEGF)が誘導され、異常血管新生が進むことでT細胞が遊走されにくくなりさらに免疫系の不活性化が進む⁸⁾(図5)。

NYTの免疫活性化作用による ICIの抗腫瘍効果増強の期待

ICIが有効に作用するためには、このような免疫系の不活性化を打開することが有効である。慢性炎症状態の改善により腫瘍周囲の異常血管新生の正常化、VEGF減少により免疫不活性化因子であるMDSC、Tregといった因子の減少が期待できる。樹状細胞が成熟化することで腫瘍からの抗原提示を受けやすくなり、TMEにおける免疫系の活性化が進む。異常な血管新生の正常化が進むことでT細胞の遊走が正常化し腫瘍に対するT細胞の免疫応答が届くようになる(図6)。このように免疫環境が正常化することでICIはその効果をより発揮できるようになる。

免疫環境を正常化すると既に報告されているのがCBM588(ミヤリ酸)である。これは腸内細菌叢を正常化する整腸薬だが、腸内細菌叢を整えて免疫環境を正常化しICIの抗腫瘍効果を増強させると昨年のアメリカ臨床腫瘍学会(ASCO 2022)で報告され⁹⁾、以後実臨床でもICIに

図5 TMEの免疫系に対する慢性炎症の影響

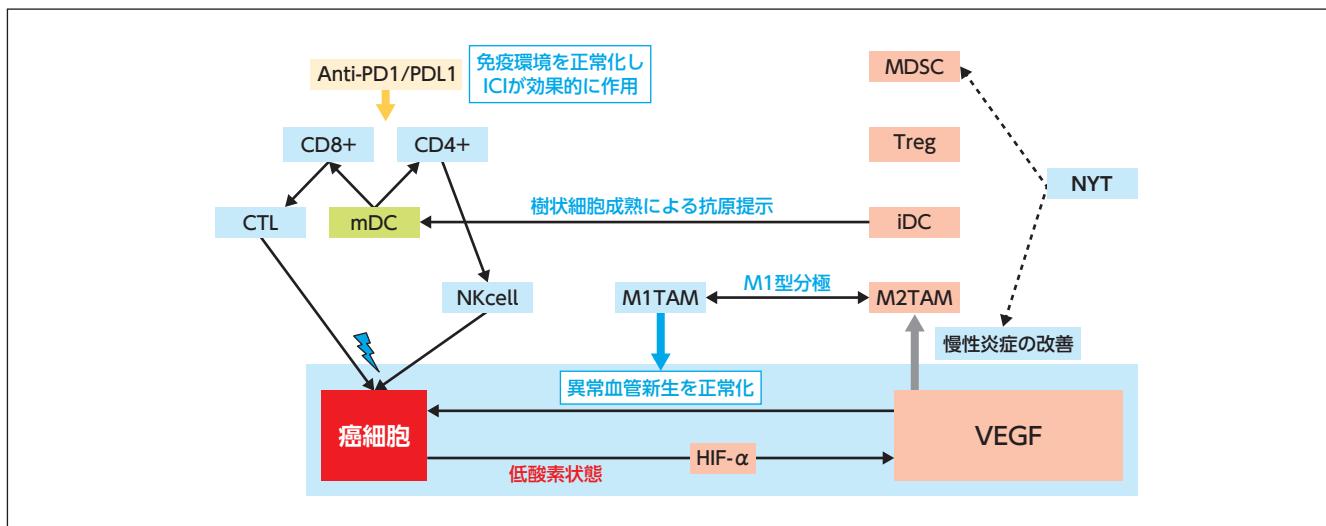


CBM588を併用する場面が増加している。

近年、基礎研究において、いくつかの全身炎症モデルで NYTの炎症抑制作用が示唆されている^{10, 11)}。今回のわれわれの施設で経験した症例も全例で NYTの長期内服によって各慢性炎症指標の改善を得た。いずれの症例もPR以上の奏効を示している。これは単に NYTは化学療法の忍容性を高めているだけではなく、慢性炎症改善に伴いTMEにおける免疫系の活性化によって ICIをより効果的に作用させ得たことを示唆していると考える。

NYTは基礎研究も進んでおり、今回の結果を支持する

図6 TMEの免疫系に対して期待されるNYTのICI増強効果



[参考文献]

- 1) 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む2022年版. 金原出版, 2022
- 2) 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参養栄湯の効果. 痘と化学療法 46: 1033-1037, 2019
- 3) 磯濱洋一郎: 人参養栄湯による腫瘍免疫活性化作用と骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC). phil漢方 92: 8-9, 2022
- 4) Q Zhang, et al.: Prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 25: 5636-5652, 2021
- 5) Jing Jin, et al.: Clinical utility of the modified Glasgow prognostic score in lung cancer: A meta-analysis. PLoS One 12: e0184412. 2017
- 6) Alina Frey, et al.: C-Reactive Protein to Albumin Ratio as Prognostic Marker in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Chemoradiotherapy. Biomedicines 10: 598. 2022
- 7) Bai R, et al.: Mechanisms of Cancer Resistance to Immunotherapy. Front Oncol 10: 1290, 2020
- 8) Zhao Y, et al.: VEGF/VEGFR-Targeted Therapy and Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer: Targeting the Tumor Microenvironment. International Journal of Biological Sciences 18: 3845-3858. 2022
- 9) Dizman N, et al.: Characterization of the microbial resistome in a prospective trial of CBM588 in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) offers mechanism for interplay between antibiotic (abx) use and immune checkpoint inhibitor (ICI) activity. Journal of Clinical Oncology. 40 (16) suppl. 2022
- 10) Shimoyama T, et al.: Ninjin'yocto suppressed the onset of arthritis, pain, and muscle atrophy in rheumatoid arthritis model mice. Front Pharmacol 13: 974380. 2022
- 11) 下山泰輝 ほか: 気腫性病変モデルマウスの肺気腫および肺老化に対する人参養栄湯の効果. phil漢方 94: 30-33, 2023

研究として磯濱らは NYTを投与したラットにおけるMDSC抑制効果を報告している³⁾。今後このようなNYTによるTMEにおける免疫系への効果が明らかとなれば、CBM588のように ICIと NYTとの併用による抗腫瘍効果の増強が期待できる可能性がある。

ICIの登場により抗癌治療は大きな進歩を果たした。また NYT投与による患者自身の全身状態の改善は単に治療の忍容性を高めるだけではなく、免疫系の活性化による抗腫瘍効果そのものを高めることへ繋がると期待され、今後さらなる症例の蓄積と機序の解明が待たれる。