

胆道癌術後に人参養栄湯が奏効した2症例

名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科 (愛知県)

渡辺 伸元、水野 隆史、山口 淳平、尾上 俊介、横山 幸浩、
伊神 剛、砂川 真輝、川勝 章司、江畑 智希

胆道癌に対する根治切除は高侵襲な術式が多く、術後に食欲不振や体力低下をきたす症例をしばしば経験する。本稿では、胆道癌の術後に人参養栄湯による支持療法が有効であった2症例を経験したので報告する。

Keywords 胆道癌、人参養栄湯、体力低下、食欲不振、術後補助療法

はじめに

胆道癌は切除が唯一、根治を期待できる治療手段であるが、胆道癌に対する手術は高侵襲なものが多く、合併症の発生率も高いことが知られている。術後に食欲不振や体重減少、体力低下を訴える患者は少なからず存在するが、これに対する有効な治療は確立されておらず対応に苦慮することも多い。また、このような症例群に対して術後補助化学療法を速やかに導入するには、食欲不振や体力低下に対する早期介入が必要となる。

人参養栄湯は気血両虚に有効な薬剤で、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血に対して適応がある。今回、胆道癌術後の食欲不振や体力低下に対して人参養栄湯を用いた症例について報告する。

症例1 70歳 女性

【現病歴】 卵巣癌再発に対する化学療法および肝細胞癌に対するラジオ波焼灼治療後の経過観察中に、CTで遠位胆管に造影効果を伴う結節を認めた。精査の結果、遠位胆管癌cT1N0M0 Stage Iと診断した。卵巣癌の再発巣は病勢がコントロールされており、胆管癌の根治術を行うこととなった。

【既存症】 非B非C型肝炎変 (Child-Pugh分類 grade A)

【手術】 垂全胃温存膵頭十二指腸切除術

【術後経過】 International study group of pancreatic surgery (ISGPS) grade Bの膵液瘻を認めドレナージを継続し術後31日目にドレーンを抜去した。術後16日目に急性腎障害を伴う重症胆管炎を発症した。胆管炎は抗菌薬治療により改善したが腎機能低下が遷延し術後38日目に退院となった。術後の食事摂取量は術前の1/2から1/3程度

に減少し、退院後も易疲労感と食欲不振の訴えが強くみられたためクラシエ人参養栄湯エキス細粒(7.5g/日・分3)の内服を開始した。内服開始後1ヵ月で食欲不振と易疲労感は軽減された。体重は術前70kgから退院時60kgまで減少したが、63kgまで回復した。術後10ヵ月経過した現在、新規に出現した肝内胆管癌に対して治療中である(図1)。

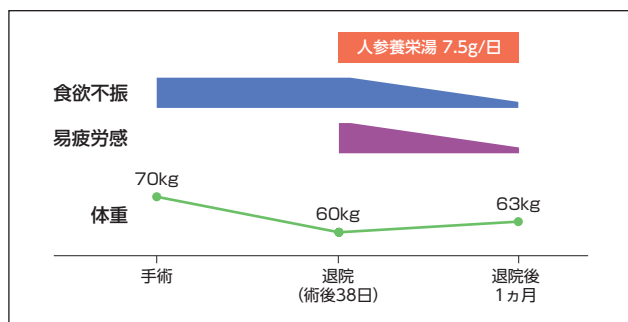
症例2 69歳 男性

【現病歴】 黄疸を主訴に前医受診し、肝門部領域胆管癌と診断され、当科紹介となった。精査の結果、Bismuth II型の肝門部領域胆管癌cT2aN0M0 Stage IIと診断した。肝右葉の門脈塞栓術を行った後、切除の方針とした。

【手術】 肝右葉・尾状葉切除、肝外胆管切除術

【術後経過】 International study group of liver surgery (ISGLS) grade Bの胆汁瘻を認め、ドレナージ治療を継続した。術後18日目に退院し、術後25日目に外来でドレーン抜去となった。その後にS-1(120mg/日、28日間内服14日間休薬)による術後補助化学療法を開始した。体力低下、食欲減退の訴えがあったため、補助化学療法の施行と同時にクラシエ人参養栄湯エキス細粒(7.5g/日・分3)を投与した。3、4コース目にCommon Terminology Criteria

図1 症例1の術後経過



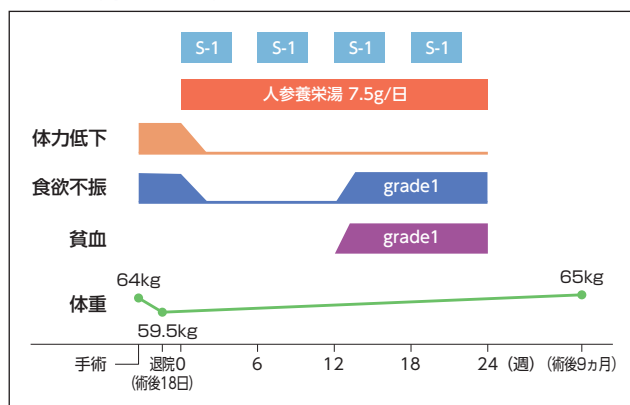
for Adverse Events(CTCAE) grade1の食欲不振、grade1の貧血を認めたのみで、予定通り4コース(24週間)の治療を完遂した。術後9ヵ月経過した現在、再発の兆候なく経過観察中である。体重は術前64kgから退院時59.5kgに減少したが、現在65kgに回復している(図2)。

今回報告した2症例ともに、人参養栄湯投与に起因する有害事象は認められなかった。

考察

胆道癌は根治切除を行ったとしても再発率が高い難治性癌であり、5年で54%、10年で65%が再発すると報告されている¹⁾。しかし、胆道癌はその稀少性から大規模な臨床試験を組むことが難しく、有効な化学療法の開発は他癌に比べて遅れている。長らく胆道癌術後の補助療法に対する有効性は示されず切除のみが標準治療とされてきたが、最近、わが国で行われた無作為化比較試験においてS-1による術後補助化学療法の有効性が示された。今後、日本では胆道癌の術後補助療法としてS-1を行うことが標準治療である。しかし胆道癌に対する外科切除は広範囲肝切除や膵頭十二指腸切除など高侵襲な術式が多いことが特徴で、Clavien-Dindo grade 3a以上の合併症は50~60%と報告されている²⁾。このため、体力の十分な回復までに時間を要し、結果として術後補助化学療法を導入できない症例やたとえ導入できても途中で中止に至る症例が少なから

図2 症例2の術後経過



ず存在する。同じく高侵襲手術となる膵癌において、根治切除に加えて補助療法を完遂することが予後改善につながると報告されている³⁾。胆道癌でも同様に、術後補助化学療法を完遂することが予後改善のために重要と考えられる。その際に障害となるのが体力・気力の低下や食欲不振、化学療法に伴う有害事象である。これらに対して確立された有効な治療はないのが現状である。

人参養栄湯は芍薬、当帰、陳皮、黄耆、桂皮、人参、白朮、甘草、地黄、五味子、茯苓、遠志の12種類の生薬より構成され、補中益気湯や十全大補湯とともに補剤と呼ばれる漢方処方の一つである。効能・効果として病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血と記載されている。人参養栄湯は視床下部弓状核においてグレリン応答性/非応答性のNPYニューロンを活性化し、食欲を促進させることが示された⁴⁾。臨床的には、化学療法に起因する倦怠感⁵⁾、食欲不振⁶⁾、骨髄抑制⁷⁾などの副作用を軽減することが示されており、有望な治療手段として期待される。

従来、膵頭十二指腸切除において肝硬変は非適応因子とされてきた。近年の周術期管理の向上により、現在では肝硬変症例に対しても膵頭十二指腸切除術は行われるようになったが、術後合併症率、死亡率は非肝硬変症例よりも高いとの報告が多い^{8, 9)}。本邦における後ろ向き多施設共同研究では肝硬変症例に対する膵頭十二指腸切除術の死亡率は5.9%であった¹⁰⁾。肝硬変を伴っていた症例1は膵頭十二指腸切除術後、無事退院できたものの、明らかに過大侵襲であった。退院後も高度の食欲不振とそれに伴う体重減少、Performance status(PS)低下が続いたため、人参養栄湯を処方したところ、1ヵ月後には自覚症状の改善を認め、体重も増加傾向に転じた。本症例はT1N0M0 Stage Iの早期癌であったことや術後のPSがやや不良であったこと、腎機能低下の遷延を認めたことから術後補助化学療法は行わなかったが、術後の体力低下、食欲不振に対して人参養栄湯が効果的であった。

症例2は症例1に比べれば軽度であったが、術後に体力低下、食欲不振を認めたため、S-1を用いた補助化学療法と同時に人参養栄湯を処方した。CTCAEでgrade1程度

の食欲不振、血球減少を認めたものの、減量・休薬をすることなく規定の治療を終えることができた。Seitaらの報告¹¹⁾では胆道癌術後のS-1による補助化学療法の治療完遂率は64%であり、人參養栄湯による支持療法が効果的であったと考えられる。

本稿では2症例のみの報告であるが、術後の体力低下や食欲不振、化学療法による有害事象の軽減に対して人參養栄湯が効果的な支持療法になることを示唆しており、さらなる症例の積み重ねが重要と考える。

[参考文献]

- 1) Nakahashi K, et al.: How long should follow-up be continued after R0 resection of perihilar cholangiocarcinoma? *Surgery* 168: 617-624, 2020
- 2) Watanabe N, et al.: A proposal of drain removal criteria in hepatobiliary resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 29: 974-982, 2022
- 3) Altman AM, et al.: Completion of Adjuvant Chemotherapy After Upfront Surgical Resection for Pancreatic Cancer Is Uncommon Yet Associated With Improved Survival. *Ann Surg Oncol* 26: 4108-4116, 2019
- 4) 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
- 5) Fukuhara K, et al.: The Effect of Ninjinyoeito for Patients Undergoing Chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 46: 1033-1037, 2019
- 6) 小田隆晴 ほか: 婦人科癌化学療法による骨髄抑制に対する人參養栄湯の使用経験. *山形県病医誌* 38: 6-9, 2004
- 7) 山本 宝 ほか: 女性性器癌患者の癌化学療法または放射線療法施行中の自・他覚症状、骨髄機能に及ぼす人參養栄湯の臨床評価について. *Oncology & Chemotherapy* 10: 126-134, 1994
- 8) El Nakeeb A, et al.: Impact of cirrhosis on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. *World J. Gastroenterol* 19: 7129-7137, 2013
- 9) Butler JR, et al.: Outcomes of pancreaticoduodenectomy in the cirrhotic patient: risk stratification and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 21: 301-309, 2019
- 10) Futagawa Y, et al.: Outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients with chronic hepatic dysfunction including liver cirrhosis: results of a retrospective multicenter study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 26: 310-324, 2019
- 11) Seita K, et al.: Phase 2 Trial of Adjuvant Chemotherapy With S - 1 for Node-Positive Biliary Tract Cancer (N-SOG 09). *Ann Surg Oncol* 27: 2348-2356, 2020