

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

漢方医学 (2010.01) 34巻1号:40～41.

【癌治療と漢方薬の役割】

癌化学療法副作用対策における漢方薬のエビデンス

末梢神経障害と牛車腎気丸

FOLFOX療法、パクリタキセルによる末梢神経障害の軽減

河野 透

河野 透

旭川医科大学 外科学講座消化器病態外科学分野 准教授

末梢神経障害と牛車腎気丸

FOLFOX療法, パクリタキセルによる末梢神経障害の軽減

大腸癌の標準治療であるFOLFOX療法ではオキサリプラチンの蓄積毒性として末梢神経障害が用量規制毒性となっている。また、婦人科癌や乳癌をはじめ胃癌や非小細胞肺癌に広く用いられるパクリタキセルでも、末梢神経障害が高頻度に発現する。末梢神経障害は、一度発症すると遷延することが多く、患者のQOLを大きく低下させる重大な副作用である。これまでさまざまな対処法が試みられてきたが、西洋医学だけでは十分に対応できないのが現状であった。近年、これら抗癌薬の神経毒性に対する牛車腎気丸の有効性が報告され、注目されている。ここでは、FOLFOX療法における牛車腎気丸の有効性について科学的な検証を進められている河野先生に、ご研究内容とこれまでの知見をまとめていただいた。

牛車腎気丸は末梢神経障害による治療中断率を低下させる

牛車腎気丸は、下肢痛、腰痛、しびれ、排尿困難や頻尿などに用いられる。近年、タキサン系抗癌薬による末梢神経障害に対する牛車腎気丸の有効性が婦人科領域を中心に相次いで報告されたことから、FOLFOX療法におけるオキサリプラチンの末梢神経障害対策に牛車腎気丸が有用では

ないかと考え検証を行ったので紹介する¹⁾。

対象は2005年8月から2008年1月までにFOLFOX4またはmFOLFOX6を施行された進行・再発大腸癌患者90例である。この90例は、牛車腎気丸併用群 (A群11例)、Ca/Mg製剤併用群 (B群14例)、牛車腎気丸+Ca/Mg

製剤の併用群 (C群21例)、化学療法群 (D群44例)の4群に分けられたことから、レトロスペクティブに末梢神経障害の発生率や治療成功期間 (time to treatment failure; TTF)などを検討した。

末梢神経障害の発生率は、Grade1以上でみるとA群が最も少なく、D群と比較して有意差が認められた ($p < 0.001$) (図1-①)。Grade2以上でも、同様にD群よりA群 ($p=0.030$) およびC群

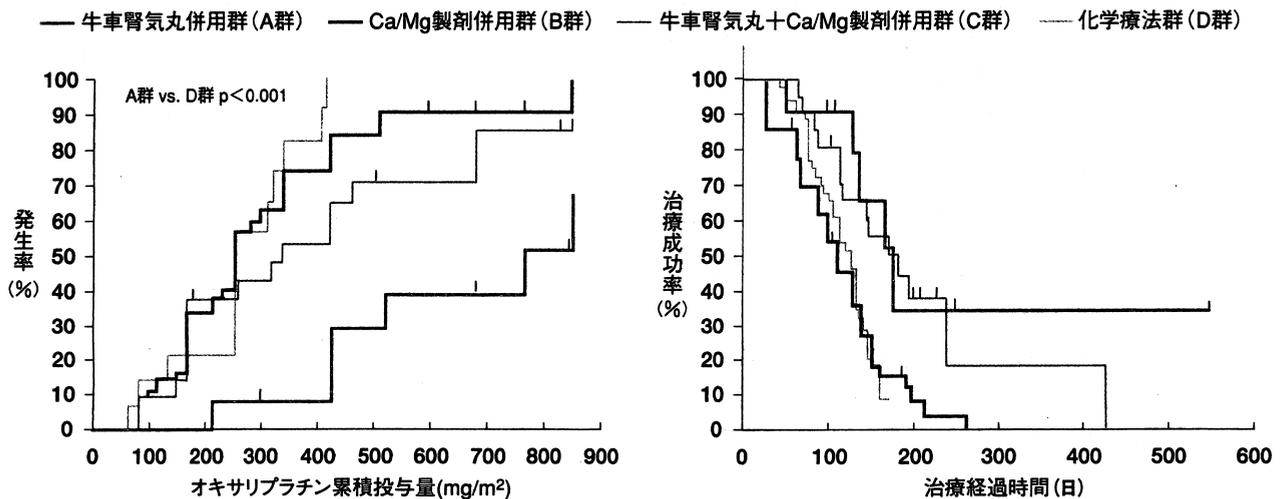


図1 ① Grade1以上の末梢神経障害を発症した患者の割合

② 治療成功期間

表1 FOLFOX療法、パクリタキセルによる末梢神経障害に関する牛車腎気丸の主なエビデンス

●薬効薬理

- ・NO産生促進による末梢血流量改善作用⁹⁾
- ・NO産生増加を介した末梢性の鎮痛作用と内因性に遊離したダイノルフィンによるκ-オピオイド受容体を介した中枢性の鎮痛作用⁹⁾
- ・低温異痛発症抑制作用ならびに機械痛覚過敏症と痛覚鈍麻の改善作用⁹⁾

●臨床効果

- 高島⁶⁾ : 乳癌で術前、術後または再発治療としてパクリタキセル単剤毎週投与を受けた患者のうち、四肢のしびれや疼痛を訴えた患者に牛車腎気丸を投与。症状改善効果は84%であった。
- 田畑⁷⁾ : 卵巣癌・子宮体癌で術前または術後にパクリタキセル+カルボプラチン併用療法を受けた患者を、後向きに牛車腎気丸併用群と非投与群を比較。Grade1までの末梢神経障害の発現は、併用群が約半数に対し非投与群は約30%であった。また、併用群では患者自身による評価において、症状改善または不変が88%を占めた。
- 伏木ら⁸⁾ : パクリタキセルまたはドセタキセル+カルボプラチン併用療法を受ける婦人科癌患者に、抗癌薬投与開始と同時に牛車腎気丸とメロキシカムを投与。振動感覚計を用いた検討で振動感覚閾値は61%の患者が不変または改善を示した。
- 和田ら⁹⁾ : 胃癌でパクリタキセルを含む化学療法施行中に末梢神経障害を認めた患者に牛車腎気丸を投与。94%で神経毒性が増悪せず治療変更に至らなかった。
- 間宮ら¹⁰⁾ : 進行大腸癌術後mFOLFOX6の開始後、3クール目から牛車腎気丸を併用し、しびれの軽減をみた症例を初めて報告。
- 進藤ら¹¹⁾ : 切除不能進行・再発大腸癌患者にFOLFOX開始日より牛車腎気丸を投与。Grade 3以上の神経毒性は発現しなかった。
- 福山ら¹²⁾ : 切除不能大腸癌患者において牛車腎気丸投与群と非投与群を比較。Grade 2以上の末梢神経障害の発現率は投与群27%、非投与群59%であった。

(p=0.032)が有意に少なかった。50%以上の患者がGrade1以上の末梢神経障害を発現したオキサリプラチンの累積投与量(50% toxic dose; TD50)は、A群が765mg/m²と最も多く、次いでC群の340mg/m²で、B群およびD群はともに255mg/m²と少なかった。このことは、A群でオキサリプラチンをより高用量まで使用できることを示唆している。

実際、TTFはA群およびC群、すなわち牛車腎気丸を併用した群で約2ヵ月長く(図1-②)、末梢神経障害による治療の中断率も低かった(A群0%、B群42.9%、C群19.0%、D群22.7%)。A群では骨髄抑制による中断率が18.2%で他の3群(0~7.1%)より高率であったものの、他の3群(71~190%)に比べてA群では45.5%が治療を継続できていた。

このように、牛車腎気丸の併用は

FOLFOX療法による末梢神経障害の抑制と治療の延長に寄与するものと考えられる。

これまでもさまざまな研究により、オキサリプラチンの末梢神経障害に対する牛車腎気丸の有用性が示されてきた。パクリタキセルの神経障害に対する臨床効果も含め、これまでの主な報告を表1にまとめる。牛車腎気丸の神経毒性に対する作用機序としては、ダイノルフィン遊離促進を介したオピオイド系の経路と、NO産生促進を介した末梢循環あるいは神経への作用の2つが考えられている。

抗癌薬による末梢神経障害は、重篤化すれば治療の延期や中止せざるを得ないのが現状で、機能障害に至った場合はQOLを著しく損なうため、その対策は大きな課題である。現在、筆者らはFOLFOX療法の末梢神経障害に対する牛車腎気丸の有用性につ

いて、多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験(GONE study)においてプロスペクティブに検討しており²⁾、牛車腎気丸のより強固なエビデンスが確立されるものと期待している。

文献

- 1) Kono T, et al. Evid Based Complement Alternat Med. 2009. in print.
- 2) Kono T, et al. Jpn J Clin Oncol. 2009; 39: p.847.
- 3) Suzuki Y, et al. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1998; 20(4), p.321.
- 4) Suzuki Y, et al. Jpn J Pharmacol. 1999; 79(3), p.387.
- 5) Hashimoto K, et al. J Osaka Dent Univ. 2006; 40, p.47.
- 6) 高島 勉. 癌の臨床. 2005; 51, p.58.
- 7) 田畑 務. 産婦人科漢方研究のあゆみ. 2006; 23, p.12.
- 8) 伏木 弘ほか. 産婦人科漢方研究のあゆみ. 2006; 23, p.17.
- 9) 和田大樹ほか. 外科治療. 2009; 100, p.734.
- 10) 間宮規章ほか. 癌と化学療法. 2007; 34, p.1295.
- 11) 進藤吉明ほか. 癌と化学療法. 2008; 35, p.863.
- 12) 福山充俊ほか. 日本外科学会雑誌. 2009; 110(臨増2), p.431.