2016 年 5 月 11 日放送

印象に残る症例①

中国中央病院　産科部長　　徳毛　敬三

今回、ジェムシタビン投与に伴う血小板減少に対し加味帰脾湯を投与することで、血小板減少が改善され、病状の進行を抑制することが可能となった、再発卵巣がん症例を経験したので報告します。

症例は 50 代の女性です。身長は 148 ㎝、体重は 30kg です。

現病歴は、X 年 8 月、進行卵巣がんと診断しました。初回卵巣がん標準治療終了後 6 か月後に再発しました。セカンドラインとしてジェムシタビン単剤療法に十全大補湯 1 日 7.5g を投与しましたが、血小板数は 5-7 万/μL と減少し化学療法を休薬・減量しながら投与継続しました。

その後、徐々に病状増悪したため、9 コース目から加味帰脾湯 1 日 7.5g を投与しましたところ、血小板数は 8 万/μL 以上となり、ジェムシタビンを増量、病状の進行を抑制することが可能となり、長期生存が可能となりました。その他、加味帰脾湯は精神症状の改善にも有効でした。

東洋医学的所見は、顔色不良、脈診は沈、舌診は白苔を認めました。腹診は、腹力軟で振水音を認めました。

治療経過

初回治療から死亡されるまでの経過をご紹介します。初回治療終了 6 か月後に再発されました。初回化学療法が無効となり、セカンドラインとしてジェムシタビン単剤療法に十

全大補湯 1 日 7.5g を投与しました。治療開始前の血小板数は 12.2 万でしたが、1 コース目の day15 に 5.4 万/μL に減少し投与中止基準である 7 万/μL 未満となったため休薬し、2 コース目以降も適宜休薬・減量しました。しかし、投与量を減らすことで、抗腫瘍効果が弱まり、腫瘍マーカーCA125 は上昇し、腹水増量したため、血小板増加を期待し 9 コース目に十全大補湯から加味帰脾湯 1 日 7.5g に変更投与しましたところ､2 週間で改善を認め、血小板数は 8 万/μL 以上になりました。それに伴い、ジェムシタビンを適宜増量したことで、腫瘍マーカーの上昇が抑制され、14 コース目からはジェムシタビンは適正な投与量となりました。休薬・減量することなく、抗腫瘍効果を得たことで SD の状態を長期維持可能でした。その後、化学療法を 2 回変更した後、再びジェムシタビンとカルボプラチンの併用投与しましたが、血小板減少は認めず、加味帰脾湯の効果が持続していたと考えられました。残念ながら初回治療から約 5 年で死亡されました。

血小板の変化

十全大補湯投与期間と加味帰脾湯投与期間における血小板の変化を比較しました。血小板は、投与前、d8、d15、nadir 値において、加味帰脾湯群で有意に高値でした。

ジェムシタビン投与量の比較

十全大補湯と加味帰脾湯のそれぞれの投与期間における総投与量、1 コース平均投与量、休薬・減量回数を比較しました。十全大補湯群では 5 回の休薬・減量のため、1 コース平均投与量が 1175mg でしたが、加味帰脾湯群では、血小板の減少が改善したため休薬・減量がなく、1 コース平均 2911mg の投与が可能でした。

精神症状の変化

加味帰脾湯内服後、「気分が楽になり、治療に前向きになれました。」と言われました。また、不眠の薬を常用しておられましたが、減量が可能となりました。

抗がん剤の副作用軽減を目的とした漢方薬

がん患者は、漢方の証でいうところの気と血が低下した状態であり、標準治療に漢方薬を併用投与することで、抗腫瘍効果や合併症、副作用を緩和します。

気血双補剤である十全大補湯は、基礎的、臨床的研究において、腫瘍の縮小効果、転移抑制効果、抗がん剤の骨髄抑制効果を認めたとする報告がありますが、本症例は、ジェムシタビンに十全大補湯を併用投与しましたが、骨髄抑制に対して効果は認めませんでした。その他、パクリタキセルによるしびれに牛車腎気丸、関節痛、筋肉痛に芍薬甘草湯などがあります。

抗がん剤による血小板減少と加味帰脾湯の報告例

加味帰脾湯は、ITP では約 20%に有効とされていますが、抗がん剤投与後の血小板減少に対する有効性はよくわかっていません。

ITP における加味帰脾湯の血小板数増加効果は、多く報告されています。機序として、これらの漢方薬の構成生薬の人参に含まれるサポニンが、ステロイド様作用を有し、血小板増加効果に関与しているのではと推測されていますが、詳細な検討は無く、作用機序に関

しては不明です。

加味帰脾湯の抗がん剤による骨髄抑制改善効果に関して、これまでに 2 つの報告があります。いずれも婦人科癌症例で、1998 年にシスプラチンなどに併用投与し、6 例中 5 例で血小板数と白血球数減少を改善したと報告されています。その後、2013 年に TC 療法などに併用投与し、10 例全例で血小板数減少を改善したと報告されています。

がん患者における精神症状改善薬

がん患者はうつ症状、不眠などの精神症状を伴うことが多く、一般的には、SSRI や抗うつ薬が投与されます。本症例はエチゾラムを内服していましたが、加味帰脾湯内服後、「気分が楽になり、治療に対しても前向きな気持ちになれました」と言われ、治療に対する不安や日常の生活における意欲障害が軽減され、治療意欲の向上、精神症状の改善に有効でした。また、西洋薬に比べ、眠気などの副作用が少なく依存性の報告もありません。

加味帰脾湯

加味帰脾湯の出典は、口歯類要です。原文は、「帰脾湯に柴胡、丹皮、山梔を加へ、思慮脾火を動じて元気損傷し、体倦し、発熱し、飲食思わずして血を欠し、牙疼く等の症を治す」です。

これは、心と脾が消耗して、元気がなくなり発熱したりする虚証タイプに用いるというものです。

使用目標は、帰脾湯に準じ、身体が衰弱し、微熱や熱感、胸苦しさが加わったものに用います。体力が低下し、腹部は軟弱で、時に胸脇苦満を軽度に認めるものに用います。
薬理作用は、抗体産生系の抑制作用、免疫複合体低下作用、IL-6 増加作用が報告されています。適応疾患は、血液疾患と不眠や抑うつなど精神疾患です。

加味帰脾湯は、十全大補湯と同じ気血双補剤に分類される帰脾湯に柴胡と山梔子を加えた 14 の生薬からなる方剤です。補気の基本となる四君子湯に黄耆と木香を加え、補血作用の当帰、精神安定作用の酸棗仁、竜眼肉、遠志、ストレスを緩和する作用の柴胡、山梔子で構成されています。主薬となる生薬は竜眼肉、人参、黄耆とされ、虚弱体質いわゆる虚証で血色の悪い人に対して用いられ、血液疾患、精神疾患が適応となります。

まとめ

抗がん剤による骨髄抑制のなかで好中球減少は G-CSF が有効ですが、血小板減少にはいまだ輸血療法以外有効な手段がないのが現状です。しかしながら、輸血療法は、過剰な輸血による製剤不足、感染症の合併、医療経済面、頻回の輸血による HLA 抗体産生等において問題となっています。加味帰脾湯一剤で、抗がん剤投与後の骨髄抑制と精神症状の改善を期待できることや副作用が少ないこと安価であることは西洋薬にない漢方薬の特化した点です。

今回の検討で、再発卵巣がんにおけるジェムシタビン投与後の血小板減少において有意

差がみられ、加味帰脾湯は有効であると思われました。また、後にジェムシタビンを再投与しましたが、血小板減少は認められず、効果が持続していました。加味帰脾湯により骨髄抑制が改善したことで、投与量の適正化が可能となり、その結果、抗腫瘍効果や生存率の向上につながることが期待されます。

　また、再発後の長期治療を継続するには、精神的なケアも必要ですが、精神症状の改善にも有効で緩和ケアとしても期待できる薬剤である可能性が示唆されました。