



2011年9月21日放送

漢方UP-TO-DATE

◆ Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer
進行性非小細胞肺癌におけるイリノテカン(CPT-11)による下痢に対する半夏瀉心湯の予防効果

栃木県立がんセンター 呼吸器科 森 清志

◆ Antitussive effect of bakumondoto a fixed kampo medicine (six herbal components) for treatment of post-infectious prolonged cough :
Controlled clinical pilot study with 19 patients
かぜ感染後遷延性咳嗽(PIPC)に対する麦門冬湯の鎮咳作用

愛媛大学大学院 病態情報内科学 入船 和典 檜垣 實男
広島大学大学院 保健学研究科 濱田 泰伸

◆ Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer

本日は、栃木県立がんセンター呼吸器科の森 清志先生らが、2003 年の *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* に報告した「進行性非小細胞肺癌におけるイリノテカン (CPT-11) による下痢に対する半夏瀉心湯の予防効果」について、ご紹介致します。

イリノテカン (CPT-11) は、肺癌、大腸癌、悪性リンパ腫などに対して抗腫瘍効果を示しますが、おもな副作用として下痢と白血球減少があり、これらの副作用は投与中止の主な理由となり、用量規定因子になっています。CPT-11 による下痢には、投与後早期に出現する急性下痢と、その後出現する遅発性下痢があります。

半夏瀉心湯は、 β -グルクロニダーゼ阻害作用を有するバイカリンを成分として含むことから、遅発性下痢に対して予防効果を有することがラットの実験で認められています。そこで、CPT-11 を含む化学療法を受ける進行性非小細胞肺癌患者において、半夏瀉心湯が下痢を予防又はコントロール可能かをランダム化比較試験にて検討しました。

対象は栃木県立がんセンターにおいて CPT-11 とシスプラチンの併用化学療法を受ける治療暦のない非小細胞肺癌患者 41 例です。これらの患者さんは 12 週以上の生存が期待され、年齢が 75 歳以上、全身状態 (PS) が 0~2 で、適正な血液機能、腎機能及び肝機能が保たれている患者さんでした。

乱数表を用いて、半夏瀉心湯投与群と非投与群に無作為に割り付けました。両群の患者背景には統計学的な有意差はありませんでした。

化学療法としては CPT-11 の $160\text{mg}/\text{m}^2$ を第 1 日目に 90 分以上かけて点滴静注、シスプラチンの 1 日用量 $20\text{mg}/\text{m}^2$ を 8 時間ごとに 3 回に分け、5 日間持続して点滴静注、G-CSF $2\mu\text{g}/\text{kg}$ を、シスプラチンの投与が終了した翌日の 6 日目から 21 日目まで 16 日間、毎日 1 回、皮下注射という投与スケジュールを 1 コースとし、4 週間間隔で実施しました。

また、半夏瀉心湯投与群には、ツムラ半夏瀉心湯エキス顆粒 (医療用) を 1 日 7.5g 、分 3 で食前に投与しました。また、半夏瀉心湯は化学療法を開始する 3 日以上前から化学療法開始後は少なくとも 21 日目まで連日投与しました。グレード 2 またはそれ以上の下痢が認められた場合は、塩酸ロペラミドを投与し、グレード 3 または 4 の下痢が認められた場合は、リン酸コデインおよび電解質輸液などによる適切な処置を行いました。

半夏瀉心湯の止瀉効果及び副作用は、患者さん及び医療スタッフが記載した記録をもとに評価しました。便の性状、排便回数、排便時の腹痛の有無と程度、夜間排便の有無、出血性下痢の有無を毎日記録しました。下痢は CTC version2 により評価しました。半夏瀉心湯投与群と非投与群の両群における下痢の評価は、化学療法 1 コース目に実施しました。日本癌治療学会薬物有害反応判定基準 CTC version2 での下痢の評価結果を紹介します。

化学療法は、半夏瀉心湯投与群では平均 2.4 コース、非投与群では平均 2.5 コースが施行されました。全 41 例中、半夏瀉心湯投与群の 2 例を除いた 39 例に下痢が認められました。下痢の発現日は、化学療法後、半夏瀉心湯投与群では平均 6.3 日目、非投与群では平均 5.9 日目でした。また、下痢が最も頻発した日は、化学療法後、半夏瀉心湯投与群では平均 9.2 日目、非投与群では平均 9 日目でした。

化学療法 1 コース目における半夏瀉心湯投与群と非投与群の下痢を評価した結果です。半夏瀉心湯投与群は非投与群に比べて下痢のグレードが有意に改善しました。また、半夏瀉心湯投与群は非投与群に比べてグレード 3 以上の下痢の発現頻度は有意に減少しました。ただし、下痢の回数および持続日数には、改善傾向は認められましたが、両群間に有意差はありませんでした。半夏瀉心湯による副作用はグレード 1 の便秘を 2 例に認めましたが、重篤な副作用は認められませんでした。

CPT-11 は肝臓で SN-38 に変換され、SN-38 はグルクロン酸抱合を受け、不活性体である SN-38 グルクロニドに変換されます。その後胆汁中に排泄され、腸内細菌の β -グルクロニダーゼによって再び SN-38 に変換されます。この SN-38 が腸管粘膜に直接障害を及ぼし、遅発性下痢を誘発します。よって、CPT-11 が誘発する下痢は β -グルクロニダーゼの阻害物質であるグルクロニドにより予防することが可能であると考えられています。

半夏瀉心湯に含まれる成分バイカリンはグルクロニド機能を有しており、ラットを用いた動物実験において CPT-11 による遅発性下痢に効果が認められています。

今回の検討で、CPT-11 を含む化学療法を受けた進行性非小細胞肺癌患者において、半夏瀉心湯の投与により、下痢の発現を軽減することが出来ました。

◆ Antitussive effect of bakumondoto a fixed kampo medicine (six herbal components) for treatment of post-infectious prolonged cough : Controlled clinical pilot study with 19 patients

次に、「かぜ感染後遷延性咳嗽 (PIPC) に対する麦門冬湯の鎮咳作用」をご紹介します。この論文は、愛媛大学大学院病態情報内科学の入船和典先生、檜垣實男先生、広島大学大学院保健学研究科濱田泰伸先生らが、2011 年に *Phytomedicine* に報告したものです。

3 週間以上遷延する咳が遷延性咳嗽と定義されています。

かぜ感染後遷延性咳嗽 (PIPC) は、かぜ症候群の後に起こる慢性咳嗽で、多くの症例では治療が必要となります。中枢性鎮咳薬が遷延性咳嗽の一般的治療薬とされていますが、その治療には反応を示さない患者さんも多くいます。そこで、今回の研究では、麦門冬湯の PIPC に対する有効性および安全性を評価し、麦門冬湯の咳に対する効果を検討しました。

対象は、2007 年 2 月から 2009 年 3 月までに愛媛大学病院呼吸器科及び関連病院を受診した患者さんで、発熱・鼻水・くしゃみ・涙目・咽頭痛・嘔声などの、かぜ様症状のあとに 3 週間以上続く咳があつて、麦門冬湯・ $\beta 2$ 刺激薬・抗コリン薬を除く鎮咳薬を服用しても咳が軽快しなかった成人患者 20 名です。

封筒法によって麦門冬湯非投与群と麦門冬湯投与群にランダムに割り付けました。両群ともに基礎治療薬として $\beta 2$ 刺激薬を投与しました。投与期間は 14 日で、麦門冬湯投与群には、ツムラ麦門冬湯エキス顆粒 (医療用) を 1 日 9.0g、分 3 で食前あるいは食間に投与

しました。

主要な評価項目は、咳日誌の咳スコアより検討した咳の程度、咳 **Visual analogue scale**、睡眠スコア、血液検査値及び有害事象です。

咳日誌による咳スコアは、治療前日から 14 日間 4 段階の評価を咳日誌に毎日患者さんが記入します。咳の程度は頻度と強度を、「なし」は 0 点、「軽い」は 1 点、「強い」は 2 点、「非常に強い」は 3 点で評価します。評価は一日を、朝から昼、昼から夜、就寝中の 3 つの時間帯に分けて行いました。

結果を紹介します。B 群の麦門冬湯投与群は服薬 4 日目および 5 日目に、A 群の麦門冬湯非投与群と比較して、咳日誌による咳スコアが有意に改善しており、早期の鎮咳効果を認めました。さらに、B 群の麦門冬湯投与群が A 群の麦門冬湯非投与群より有意に咳スコアが改善した 4 日目を、1 日の時間帯ごとに解析した結果、B 群の麦門冬湯投与群では就寝中の夜間の時間帯で最も多くの症例の改善が認められました。

まとめです。咳日誌によると、麦門冬湯投与群では非投与群に比べ 4 日目および 5 日目の咳スコアが有意に改善しました。麦門冬湯投与群の方が有意に改善した 4 日目の咳スコアを 1 日の時間帯ごとに解析した結果、就寝中の時間帯で最も多く症例の改善が認められました。咳 **Visual analogue scale** に関して有意差はなく、両群ともに改善しました。睡眠調査票では両群とも改善が認められませんでした。麦門冬湯による発疹が 1 名に認められましたが、重篤な有害事象は認められませんでした。

以上より、麦門冬湯はかぜ感染後の遷延性咳嗽（PIPC）の早期改善に有効である可能性が示唆されました。