



2012年4月25日放送

漢方UP-TO-DATE

◆A New Candidate Supporting Drug, Rikkunshito, for the QOL in Advanced Esophageal Cancer Patients With Chemotherapy Using Docetaxel/5-FU/CDDP.

進行食道癌に対する化学療法で発現した嘔吐、悪心及び食欲不振に対する六君子湯の効果

徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部

胸部・内分泌・腫瘍外科学 清家純一 丹黒 章

◆Effect of the Herbal Medicine Dai-kenchu-to for Serum Ammonia in Hepatectomized Patients.

肝切除患者の腸管運動麻痺及び血中アンモニア濃度上昇に対する大建中湯の効果

国保直営総合病院君津中央病院 海保 隆

◆A New Candidate Supporting Drug, Rikkunshito, for the QOL in Advanced Esophageal Cancer Patients With Chemotherapy Using Docetaxel/5-FU/CDDP.

本日はまず、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部胸部・内分泌・腫瘍外科学の清家純一先生、丹黒章先生らが、2011年 International Journal of Surgical Oncology

に報告した「進行食道癌に対する化学療法で発現した嘔吐、悪心及び食欲不振に対する六君子湯の効果」をご紹介します。

進行食道癌に対する術前化学療法は目覚しい効果をあげていますが、治療に伴う副作用で治療継続が困難になるケースも少なくありません。なかでも消化器症状は治療への意欲を減退させ、高齢者において治療完遂率を大きく低下させます。対策としてステロイドや5-HT3 受容体拮抗薬などの制吐剤が投与されますが、効果は必ずしも十分ではありません。化学療法を完遂させるために、有効な支持療法が探求されています。そこで、食道癌化学療法により発現する嘔吐、悪心及び食欲不振に対する六君子湯の有効性について検討しました。

対象は、Docetaxel と 5-FU と CDDP を用いた DFP 療法を行う進行食道癌患者 19 例です。その患者をツムラ六君子湯エキス顆粒（医療用）1 日 7.5g/分 3 投与する六君子湯投与群 9 例と六君子湯非投与群 10 例の 2 群に無作為に分けました。評価は化学療法 14 日目に発現した消化器症状の嘔吐、悪心及び食欲不振の症状発現頻度と、有害事象共通用語規準 CTCAE による嘔吐、悪心及び食欲不振の Grade、睡眠、気分、意欲、日常活動及び不安感の QOL スコアで行いました。

CTCAE は 1 日目から 5 日目までの連日、8 日目及び 14 日目に、QOL スコアは 1 日目及び 14 日目に評価しました。六君子湯投与群と非投与群の患者背景に有意差はありませんでした。

まず化学療法 14 日目に発生した消化器症状の頻度の結果です。六君子湯投与群では嘔吐 1 例（12.5%）、悪心 3 例（37.5%）及び食欲不振 3 例（37.5%）であったのに対して、六君子湯非投与群では嘔吐 4 例（40.0%）、悪心 8 例（80.0%）及び食欲不振 7 例（70.0%）と、六君子湯投与群の発現頻度が低い傾向にありました。

次に嘔吐、悪心及び食欲不振の CTCAE の Grade 評価の結果です。嘔吐については、8 日目まで両群ともほぼ 0 で推移していましたが、14 日目では六君子湯投与群は 0.13、非投与群は 0.90 と投与群が低い傾向にありました。悪心については、六君子湯投与群は 8 日目から上昇し 14 日目には 0.50 を示しましたが、非投与群は 5 日目から上昇し 14 日目には 1.80 と投与群に比べ早期に悪化し、14 日目には有意差が認められました。食欲不振は悪心と同様な推移を示し、14 日目の Grade は六君子湯投与群 0.75、非投与群 1.70 と投与群が低い傾向となりました。

QOL スコアの結果です。気分及び日常活動の QOL スコアの平均値を比較すると、どちらも 14 日目には六君子湯投与群の方が非投与群に比べ有意に高いという結果となりました。QOL スコア 1 日目と 14 日目の変化量でも六君子湯投与群は非投与群に比較して気分、日常生活ともに有意に低いという結果になりました。これらの結果から、六君子湯投与群は QOL の変化が小さかったのに対して、非投与群は QOL を著しく下げてしまったことがわかります。

まとめです。六君子湯は DFP 療法時の嘔吐、悪心及び食欲不振などの消化器症状を軽減

させる可能性があると考えられました。また、六君子湯は、QOL を維持することにより 化学療法を完遂させることが期待出来る有用な支持療法である可能性が示唆されました。

◆Effect of the Herbal Medicine Dai-kenchu-to for Serum Ammonia in Hepatectomized Patients.

次に、君津中央病院の海保 隆先生らが、2011 年 Hepato-Gastroenterology に報告した「肝切除患者の腸管運動麻痺及び血中アンモニア濃度上昇に対する大建中湯の効果」をご紹介します。

肝切除術施行後、特に硬変肝切除後や大量肝切除後には、時に腸管蠕動運動麻痺の遷延が認められ、腸内細菌の異常繁殖などを介して高アンモニア血症やバクテリアルトランスロケーションを惹起し得ることから残存肝の障害が懸念されます。こうした肝障害の軽減目的で術前後にラクツロースが投与されることがありますが、もともと下剤として開発されたラクツロースは頻回の下痢を伴います。そこで、腸管運動亢進作用を有する大建中湯による肝切除後排ガス促進効果及び血中アンモニア濃度への影響を検討しました。

対象は肝切除患者 84 例で、全例に術前 3 日間ラクツロースを 48g/日分 3 で投与しています。それらの症例を大建中湯もラクツロースも投与しないコントロール群 26 例と、ラクツロース 48g/日分 3 を投与したラクツロース群 31 例、ツムラ大建中湯エキス顆粒 (医療用) 15.0g/日分 3 を投与した大建中湯群 27 例に分けました。評価は排ガスまでの日数と排ガスが 6 日以上遅延した症例の比率、及び肝切除後の血中アンモニア濃度の変化を手術時(0 日)、術後 1 日目、4 日目、7 日目及び 10 日目で評価しました。

まずは排ガスに対する影響の結果です。排ガスまでの日数はコントロール群、ラクツロース群及び大建中湯群の 3 群間に差を認めませんでした。しかし、排ガスが 6 日以上遅延した症例の比率は、大建中湯群が他の 2 群に比較して少ないという結果となりました。

次に血中アンモニア濃度の比較の結果です。大建中湯群はコントロール群に比較して術後 1 日目及び 7 日目に有意に血中アンモニア濃度が低下し、ラクツロース群に比較しても術後 1 日目、7 日目及び 10 日目に有意に低下しました。

次に原発性肝癌による肝切除症例及び大量肝切除症例の血中アンモニア濃度を検討しました。原発性肝癌症例において、大建中湯群はコントロール群に比較して術後 4 日目及び 7 日目に有意に血中アンモニア濃度が低下し、ラクツロース群に比較しても術後 7 日目に有意に低下しました。肝実質切除率 (PHRR) が 25%以上の大量肝切除症例においては、大建中湯群はコントロール群に比較して術後 1 日目、7 日目及び 10 日目に有意に血中アンモニア濃度が低下し、ラクツロース群に比較しても術後 1 日目及び 7 日目に有意に低下しました。

大建中湯による高アンモニア血症改善には 2 つの機序が推察されます。ひとつは、大建中湯で報告されている腸管血流上昇作用や抗炎症作用により、術後腸管浮腫が軽減し、バクテリアルトランスロケーションの減少、Inflammatory mediators の抑制が起こり、これ

により肝細胞障害が軽減し、高アンモニア血症を改善した可能性です。もうひとつは、大建中湯の腸管運動亢進作用が、腸内細菌、特にアンモニア産生菌の異常繁殖を抑制することにより高アンモニア血症を改善した可能性になります。

まとめです。肝切除後患者の腸管運動麻痺及び血中アンモニア濃度上昇に対する大建中湯の効果について検討しました。大建中湯は術後の排ガスを促進し、血中アンモニア濃度の上昇を有意に抑制しました。この結果から大建中湯は肝切除後の腸管運動亢進作用などにより高アンモニア血症を改善する可能性が示唆されました。