

QOL 向上に有効であった肝細胞癌の十全大補湯使用例

杉山和子, 清水幸裕, 南部修二, 樋口清博, 斎藤清二, 渡辺明治

富山医科薬科大学内科学第3教室

はじめに

近年肝細胞癌例においても、経動脈的塞栓療法や経皮的エタノール局注療法などの治療法の進歩に伴い、長期にわたる延命が可能となってきた。これらの治療により、腫瘍 size の縮小や tumor marker の減少は期待できるものの、治療に伴う嘔気、全身倦怠感、食欲不振などの副作用も多く、患者の quality of life (QOL) の維持は困難なことが多い。

今回、私たちは肝細胞癌例及び慢性肝疾患例を対象として、従来の治療法に十全大補湯を併用し、自覚症状を中心とした QOL の変化および免疫学的効果の検討を試みたので報告する。

対象と方法

肝細胞癌 (HCC) 4 例 (case 1-4), 肝硬変 (LC) 2 例 (case 5, 6), 慢性肝炎 (CH) 2 例 (case 7, 8.) 平均年齢 60.3 歳 (Table 1)。

1. 十全大補湯を 7.5g/day 投与し、投与前と投与約 2 ヶ月後に、肝機能、白血球、ヘモグロビン、血小板、リンパ球サブセット、リンパ球幼若化テストを行った。

A. 肝機能検査: GOT, GPT, LDH, Ch-E, ALP, GGT, TP, Alb, γ -gl.

B. 血算: WBC, RBC, Hb, PLT.

C. リンパ球サブセット (two color): OKT3, OKT4, OKT8, OKT4/8比, OKTDR, Leu16, Leu11,

Leu7.

D. リンパ球幼若化テスト: PHA, PWM, Con-A.

2. 自覚症状の変化を検討する目的にて、quality of life (QOL) 評価のための、問診表を用い、投与前後でアンケートを行い QOL を点数化して比較した¹⁾。

A. 多項目評価法

食欲、気分、睡眠、疼痛、悪心・嘔吐、その他の身体症状、気持ち、娯楽 (テレビ・ラジオ・本など)、医療関係者との関係、そして日常生活における活動性の 10 項目についてそれぞれを、①全く問題がない (たいへんよ

Table 1. Clinical features of patients with administration of juzentaihoto.

	Diagnosis	Sex	Age	Liver tumor
Case 1	HCC (post operation of rt. lobectomy) recurrence(-), LC(B)	F	52	
Case 2	HCC LC(C) cholecystolithiasis	F	69	
Case 3	HCC, LC(C) DM	M	62	
Case 4	HCC, CH(C) Hypertention	F	48	
Case 5	LC(C), Hypertention	M	64	
Case 6	LC(C)	M	57	
Case 7	CH	F	58	
Case 8	CH(C)	M	72	

(B) (C) は B 型, C 型肝炎ウイルスを示す。

Table 2. Comparison of laboratory data between before and after administration of juzentaihoto.

			before administration	after administration
Blood chemistry	GOT(n=8)	IU	76 ± 34	89 ± 48
	GPT(n=8)	IU	52 ± 23	61 ± 29
	LDH(n=8)	IU	196 ± 24	210 ± 46
	GGT(n=8)	mU/ml	69 ± 66	71 ± 62
	ALP(n=8)	KAU	9.5 ± 2.8	9.3 ± 2.0
	Ch-E(n=8)		0.81 ± 0.26	0.89 ± 0.37
	TP(n=8)	g/dl	7.5 ± 0.3	7.5 ± 0.7
	Alb(n=8)	g/dl	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.6
	γ-gl(n=8)	g/dl	2.4 ± 0.8	2.1 ± 0.6
	A/G(n=8)		1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2
Hematological examination	WBC(n=8)	/μl	3600 ± 800	3600 ± 700
	RBC(n=8)	/μl	380 ± 70	380 ± 70
	Hb(n=8)	g/dl	12 ± 1	12 ± 2
	PLT(n=8)	×10000/μl	10 ± 3	11 ± 4
Lymphocyte surface marker (%)	OKT3(n=5)	%	64 ± 3	64 ± 5
	OKT4(n=5)	%	41 ± 11	42 ± 12
	OKT8(n=5)	%	25 ± 11	23 ± 9
	Leu16(n=5)	%	31 ± 12	28 ± 8
	OKT4/OKT8	%	2.5 ± 2.1	2.7 ± 1.9
	Leu11	%	21 ± 6	17 ± 13
	Leu7	%	15 ± 4	12 ± 6
	Leu11 + Leu7 -	%	13 ± 4	7 ± 3
	Leu11 + Leu7 +	%	5.6 ± 0.4	3.3 ± 1.2
	Leu11 - Leu7 +	%	7.7 ± 3.8	5.6 ± 2.6
	Leu11 - Leu7 -	%	74 ± 6	84 ± 5
OKTDR	%	37 ± 9	37 ± 6	

い), ②少し問題がある(まあまあよい), ③かなり問題があるが克服できそうな状態(あまりよくない), ④大変問題がある(たいへんわるい), の4段階に分けた場合, 当てはまるところを選択してもらい, ①は4点, ②は3点, ③は2点, ④は1点として各項目の点数の合計点数を求め, QOLを評価した。

B. 単一尺度法

0(非常に不満足)より10(非常に満足)までの横線を示し, 今, 総合して自分の状態がその線上のどのあたりにくるかを, 患者自身に記入してもらう方法により, QOLを評価した。

結 果

1. 血液検査

A. 肝機能検査成績 (Table 2)

B. 血液学的検査成績 (Table 2)

C. 免疫学的効果

1) 末梢血リンパ球サブセット (Table 2)

2) 末梢血リンパ球幼若化テスト

a. PHA : Case 1 ; 90%→141%, Case 4 ; 138%→165%, Case 7 ; 213%→76%

b. Con-A : Case 1 ; 87%→89%, Case 4 ; 79%→76%, Case 7 ; 204%→216%

c. PWM : Case 1 ; 27%→28%, Case 4 ; 33%→28%, Case 7 ; 54%→59%

いずれも統計学的には有意差は認められなかった。

2. quality of life の変化

A. 単一尺度評価

Case 1(HCC) : 8→10点, Case 2(HCC) : 5→10点, Case 3(HCC) : 5→8点, Case 5(LC) : 8→9点と全例, QOLの総合評価では改善が認められた。

B. 多項目評価法

Case 1 : (HCC)37点→39点, Case 2(HCC)33→39点, Case 3(HCC)24点→37点, Case 5(LC)35→37点と改善し, 主に 1) 食欲, 2) 気分, 5) 悪心・嘔吐

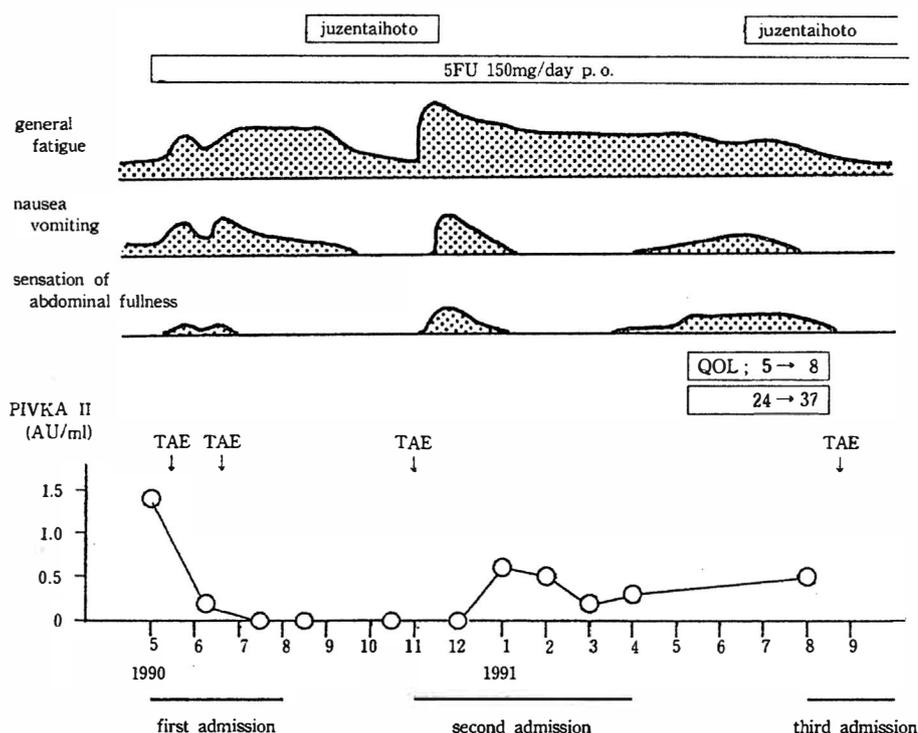


Fig. 1 Clinical course of case 3 (HCC).

の点で改善がみられた。

C. Case 3 (HCC) における経過 (Fig. 1)

肝右葉後下区域に直径約 6 cm を占め肝内転移を有する肝細胞癌に対して、経動脈的塞栓療法 (TAE) を施行したところ、PIVKA II の低下等明らかな効果がみられたが、全身倦怠感、嘔気等の訴えがあり、十全大補湯を投与し症状は改善した。3 回目の経動脈的塞栓療法後呼吸不全に陥った際、十全大補湯も中止した。その後再び全身倦怠感、嘔気症状が出現し、十全大補湯を再開するにあたり、QOL を評価した。Fig. 3 のごとく、全身倦怠感、嘔気、腹満感等の症状の改善に伴い、多項目評価法では 24 点から 37 点となり、単一尺度評価法では 5 点から 8 点に改善がみられた。

考 察

マウスやラットにおいて、十全大補湯により、MMC およびシスプラチンの骨髄抑制作用、消化器症状が軽減されることが報告されている²⁻⁴⁾。また、臨床的にも十全大補湯により消化器症状を中心とした自覚症状の改善がみられることが、報告されている⁵⁻⁷⁾。

この作用メカニズムは MMC およびシスプラチンの不活化促進ではなく、細網内皮系の機能の亢進⁸⁾、補体活性化作用⁸⁾、抗体産生増強効果⁹⁾、cytokine 産生増強¹⁰⁾ など免疫学的効果 および活性酸素除去作用¹¹⁾ などの点から解明の努力がなされているが、現時点では明瞭な解答は得られていない。

今回末梢血のリンパ球サブセット、リンパ球幼若化テストから、臨床における十全大補湯による免疫学的検討を試みたが、有意差は認められなかった。評価時点、症例数の問題もあるが、

十全大補湯には人参、茯苓、川芎、芍薬、桂皮、甘草、地黄、当帰、白朮、黄耆の十種の生薬からなっており、個々の生薬の免疫調整作用が方剤としていかなる作用をするか、その解明は非常に困難と考えられる。

次に臨床的な十全大補湯による自覚症状に対する効果を、QOL 点から検討した。QOL の評価は、アンケート用紙を用い多項目評価法、単一尺度法により行った。十全大補湯投与による消化器症状の改善に伴い QOL も向上し、アンケートによる QOL の評価は、自覚症状の変化を点数化でき、自覚症状の評価法として比較的よい方法と思われた。

文 献

- 1) 漆崎一郎：癌と Quality of Life : 44—56. ライフサイエンス、東京、1991.
- 2) Aburada, M. : Protective effects of juzentaihoto, dried decoctum of 10 Chinese herbs mixture, upon the adverse effects of mitomycin C in the mice. J. Pharm. Dyn. 6 : 1000—1004, 1983.
- 3) 飯島 治, 藤井祐一, 小林勇二郎 : Mitomycin

- C に対する十全大補湯のマウスに於ける副作用の軽減効果. *Jpn. Soc. Cancer Ther.* **23** : 1277—1282, 1988.
- 4) 杉山 清, 横田正実, 市尾義昌: 漢方薬のシスプラチン毒性軽減効果(第1報). *和漢薬医学会誌* **5** : 290—291, 1988.
- 5) 黒川胤臣, 玉熊正悦: 十全大補湯投与による各種抗癌剤の副作用防止効果. *漢方医学* **10** : 27—31, 1986.
- 6) 岡本 堯, 本橋久彦, 武宮省治: 消化器癌術後に及ぼす十全大補湯の影響について. *癌と化学療法* **16** : 1533—1537, 1989.
- 7) 加藤一彦, 浜野恭一, 堀江良彰: 胃癌術後患者に対する漢方方剤投与による栄養状態と免疫能. *Biotherapy* **3** : 774—781, 1989.
- 8) 伊藤 均, 志村圭志郎: 漢方方剤の抗腫瘍性に関する研究(第2報)—漢方方剤の抗腫瘍機序について. *癌と化学療法* **12** : 2149—2154, 1985.
- 9) 小松靖弘, 武元則人, 丸山博文: 十全大補湯の免疫応答に及ぼす影響. *炎症* **6** : 405—408, 1986.
- 10) 阪上吉秀, 溝口靖紘, 山本祐夫: 十全大補湯の抗腫瘍活性および γ -インターフェロンとインターロキン2産生誘導能について. *アレルギー* **37** : 57—60, 1988.
- 11) Haranaka, K., Satomi, N. and Sakurai, A. : Antitumor activities and tumor necrosis factor producibility of traditional Chinese medicines and crude drugs. *Cancer Immunol. Immunother.* **20** : 1—5, 1985.