

制癌剤の副作用軽減に対する漢方製剤 (人參養榮湯, 十全大補湯) の併用臨床効果

長谷川和男,^{a)} 福西 秀信,^{b)} 清重 欽二,^{c)} 新谷 毅,^{d)} 竹森 正幸,^{e)} 野喜 正夫,^{f)} 松浦 役児,^{g)} 巽 義男^{*h)}

^{a)}兵庫県立成人病センター産婦人科, ^{b)}国立神戸病院産婦人科, ^{c)}神戸市立西市民病院産婦人科, ^{d)}甲南病院産婦人科,
^{e)}川崎病院産婦人科, ^{f)}神鋼病院産婦人科, ^{g)}鐘紡記念病院産婦人科, ^{h)}鐘紡株式会社漢方研究所

Clinical usefulness of Kampo medicines (Ninjin-yoei-to, Juzen-taiho-to) for side effects in gynecologic cancer chemotherapy —Effects on reducing side effects by CDDP in CAP therapy—

Kazuo HASEGAWA,^{a)} Hidenobu FUKUNISHI,^{b)} Kinji KIYOSHIGE,^{c)} Tsuyoshi NIYA,^{d)}
Masayuki TAKEMORI,^{e)} Masao NOGI,^{f)} Yakuji MATSUURA^{g)} and Yoshio TATSUMI^{*h)}

^{a)}Department of Gynecology and Obstetrics, Adult Diseases Center of Hyogo Prefecture

^{b)}Department of Gynecology and Obstetrics, Kobe National Hospital

^{c)}Department of Gynecology and Obstetrics, Nishi Municipal Hospital of Kobe city

^{d)}Department of Gynecology and Obstetrics, Konan Hospital

^{e)}Department of Gynecology and Obstetrics, Kawasaki Hospital

^{f)}Department of Gynecology and Obstetrics, Shinkou Hospital

^{g)}Department of Gynecology and Obstetrics, Kanebo Memorial Hospital

^{h)}Kampo Research Laboratories, Kanebo Ltd.

(Received March 7, 1994. Accepted September 8, 1994.)

Abstract

We studied the usefulness of Kampo medicines (Ninjin-yoei-to and Juzen-taiho-to) for side effects in chemotherapy of ovarian and uterine cancer. In this study, the 32 patients (19 cases treated with Kampo medicines and 13 cases non-treated) received at least one cycle of CAP therapy (CDDP : 50-75 mg/m², ADR : 30-40 mg/m² and CPM : 150-400 mg/m²). Administration of Kampo medicines (Ninjin-yoei-to : 7.5 g/day and Juzen-taiho-to : 7.5 g/day) was started one week before chemotherapy and continued for five weeks. In the Kampo medicines treated group, the leucocyte count recovered to the pretreatment level at four weeks after chemotherapy, and the platelet count recovered at three weeks after chemotherapy. Blood urea nitrogen levels were significantly reduced in the Kampo medicines treated group as compared with the non-treated group. But serum creatinine levels in the Kampo medicines treated group increased more than those of the non-treated group. Clinical usefulness of Kampo medicines for side effects of anticancer agents showed in 36.8 % of the cases as response and in 89.5 % of the cases as slight response. These results indicate that Kampo medicines are clinically useful to reduce the side effects of bone marrow suppression such as leucopenia, thrombocytopenia and nephrotoxicity in gynecologic cancer chemotherapy (CAP therapy).

Key words Kampo medicines, Ninjin-yoei-to, Juzen-taiho-to, cisplatin, side effects, white blood cell, blood urea nitrogen, bone marrow suppression, nephrotoxicity, CAP therapy.

Abbreviations Juzen-taiho-to (Shi-Quan-Da-Bu-Tang), 十全大補湯; Ninjin-yoei-to (Ren-Shen-Yang-Rong-Tang), 人參養榮湯; CAP, C=endoxan (CPM), A=adriamycin (ADR), P=cisplatin (CDDP).

*〒534 大阪市都島区友淵町1丁目5番90号
5-90, Tomobuchi-cho 1 chome, Miyakojima-ku,
Osaka 534, Japan

緒 言

最近、がん治療における化学療法の価値は高く、かなりの癌患者に対して寛解もしくは延命効果が得られるようになってきた。しかし、その反面、強い副作用、特に骨髄抑制、腎機能障害や消化管障害が問題とされ、これらがdose limiting factorとなり、積極的な化学療法を行うにあたって限界をもたらしている。

近年、漢方製剤の臨床応用が高く普及し、しかも安全性の高い点からも高く評価されつつある。制癌剤療法における副作用軽減にも、その効果が認められ、殊に人参養栄湯は骨髄抑制を改善に¹⁾、十全大補湯は腎毒性の軽減に効果があるといわれ²⁾、二剤を併用することにより、シスプラチン投与により生ずる白血球減少と腎毒性を同時に改善することが動物実験で明らかにされた³⁾。臨床的にも呼吸器、消化器、尿路系などの固型癌について、制癌剤療法によってもたらされる副作用がこれらの漢方薬の一方を併用することによって軽減されることが報告されている⁴⁻⁸⁾。

そこで今回、我々は婦人科癌治療で汎用されるシスプラチン(CDDP)、アドリアマイシン(ADR)とエンドキサン(CPM)配合したCAP療法について、人参養栄湯と十全大補湯を併用し、治療中最も懸念される骨髄抑制、腎機能障害や消化器症状などの副作用の軽減に如何に効果をもたらすかを検討したので報告する。

対象と方法

(1) 対象：対象は、1989年5月から1990年4月までの1年間で化学療法(CAP療法)を行った卵巣癌、子宮頸癌および子宮体癌の患者32名で、適応基準として白血球数 $30 \times 10^2/\text{mm}^3$ 以上、ヘモグロビン 10 g/dl 以上、ヘマトクリット値30%以上、血小板数 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上、尿素窒素 30 mg/dl 以下、クレアチニン値 2.0 mg/dl 以下で、一般状態良好な症例である。その内、無作為に抽出した19例に人参養栄湯と十全大補湯の漢方製剤を併用しA群とし、対照として漢方製剤を併用せず、副作用出現に積極的に対処しなかつた13例をB群として両群の副作用を比較検討した。

副作用の検討は、1クール中に生じる臨床検査所見や自覚症状を指標としたので、A群患者では計25クールを、B群患者では計18クールを対象として行った。

共同研究参加施設は、兵庫県立成人病センター、国立神戸病院、神戸市立西市民病院、甲南病院、川崎病院、神鋼病院、鐘紡記念病院の7病院(各産婦人科)である。

(2) 投与方法および投与期間：漢方製剤は、人参養栄湯(カネボウ)1日量7.5gと十全大補湯(カネボウ)同7.5gを毎食前3回に分け、制癌剤投与1週間前から4週間までの5週間投与を原則とした。CAP療法におけるCDDPの量は1回 $50 \sim 75 \text{ mg/m}^2$ で2週間以上休薬してその後のクールを続行した。またADRは $30 \sim 40 \text{ mg/m}^2$ 、CPMは $150 \sim 400 \text{ mg/m}^2$ をCDDPと同時に投与した(Fig. 1)。

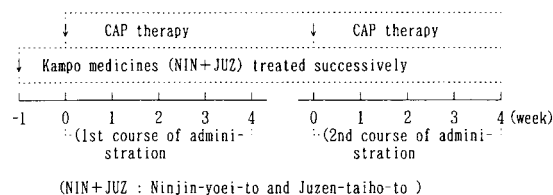


Fig. 1 Drug administration schedule.

(3) 患者背景：年齢、癌の再発・転移、手術(根治手術、非根治手術、姑息手術)、前治療制癌剤療法の有無について調査した。

(4) 服薬状況：漢方製剤の服薬状況は制癌剤投与前と投与後1, 2, 3および4週目毎に、担当医が直接患者から調査した。

(5) 臨床検査：CAP療法開始前と開始後1週間毎に、血液検査として、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数を測定し、血液生化学的検査として、血清電解質(Na^+ , Cl^- , K^+)、肝機能検査(GOT, GPT, ALP, LDH)を測定した。又、腎機能については、BUN、血清クレアチニン、その他の腎機能についても検討した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、BUN、クレアチニン値については投与前の検査値を100として投与後1週、2週、3週、4週目の変動率を算出し、更にその平均変動率推移を作成して検討した。

(6) 自覚症状：全身倦怠感、嘔気、嘔吐、食欲不振など消化器症状の出現の程度、その他の副作用と思われる自覚症状の出現についても担当医が各薬剤投与前と投与後1, 2, 3および4週目毎に調査票にもとづいて調査した。

(7) 判定基準：自・他覚症状は発現の程度により、「-：症状なし、+：軽度にある、++：中程度にある、+++：高度にある」の4段階に区分し、治療前後で比較

して、症状変化を軽減・増悪阻止および増悪に二分した。

全般的有用性は CAP 療法の副作用に対して、自・他覚症状の程度、臨床検査値の推移から、漢方製剤の有用性を「1:極めて有用, 2:かなり有用, 3:やや有用, 4:有用と思われない, 5:やや好ましくない, 6:かなり好ましくない, 7:非常に好ましくない」の7段階で評価した。抗腫瘍効果への影響については、コメント欄に記載することにした。

(8) 解析方法: 背景因子については、それぞれに応じて Mann-Whitney の U 検定および χ^2 検定を用いた。臨床検査の群内比較では Wilcoxon の順位和検定 (Signed-rank test), 群間比較では Mann-Whitney の U 検定を用いた。自覚症状は Fisher の直接確率計算法を用いた。

結 果

1. 背景因子

A 群 (漢方製剤投与群) と B 群 (漢方製剤非投与群) に分けた患者背景因子は Table I に示すごとくであつ

Table I Patient characteristics.

Items	Categories	A group (n=19)	B group (n=13)	Significance A vs B
Ages (year)	mean $\pm$ S.D.	52.1 $\pm$ 10.7	52.5 $\pm$ 14.2	N.S. (U-test)
	-29	0	1 (7.7%)	
	30-39	3 (15.8%)	1 (7.7%)	
	40-49	2 (10.5%)	3 (23.1%)	
	50-59	10 (52.6%)	4 (30.8%)	
	60-69	3 (15.8%)	2 (15.4%)	
	70-	1 (5.3%)	2 (15.4%)	
Relapse /Metastasis	relapse	1	0	N.S. (χ^2 -test)
	metastasis	7	4	
	not-recorded	11	9	
Operation	curative	11	10	N.S. (χ^2 -test)
	non-curative	5	2	
	palliative	2	0	
	not-recorded	1	1	
Pre-cure CAP therapy	treated	14	5	N.S. (Fisher's)
	untreated	5	8	

A group: CAP therapy + Kampo medicines (NIN+JUZ)

B group: CAP therapy

N.S. : Not-significant

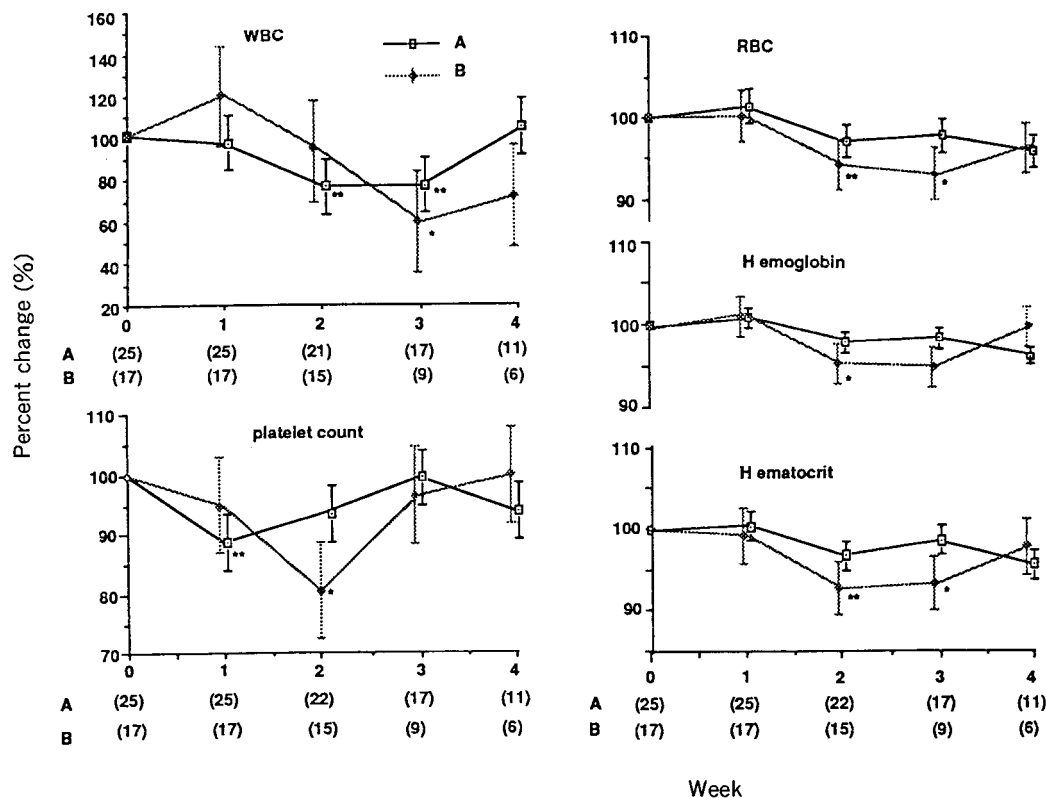


Fig. 2 Effect of Kampo medicines (NIN+JUZ) on hematological changes by CAP therapy. Numbers of patients measured at each week is shown in parentheses.

A : (—□—), A group; CAP therapy + Kampo medicines (NIN+JUZ)

B : (—◆—), B group; CAP therapy. Each value represents the mean $\pm$ S.D..

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, Significant difference from week 0 (Wilcoxon signed rank-test)

Table II Effects of Kampo medicines on hematological and biochemical changes by CAP therapy.

Item	Groups	Prevalue for CAP therapy	Percent changes (%) after CAP therapy			
		0	1	2	3	4 (week)
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	A	364.12 $\pm$ 49.77	101.43 $\pm$ 7.82	97.33 $\pm$ 7.64	98.15 $\pm$ 6.39	96.21 $\pm$ 7.88
	B	393.18 $\pm$ 42.10	100.30 $\pm$ 8.48	94.41 $\pm$ 6.56**	93.37 $\pm$ 6.67*	97.03 $\pm$ 8.33
Hemoglobin (g/dl)	A	11.02 $\pm$ 1.13	101.64 $\pm$ 7.28	97.83 $\pm$ 7.42	98.31 $\pm$ 7.07	96.42 $\pm$ 9.88
	B	11.38 $\pm$ 1.16	101.46 $\pm$ 9.47	95.38 $\pm$ 7.25*	94.92 $\pm$ 7.77	99.72 $\pm$ 10.48
Hematocrit (%)	A	33.74 $\pm$ 3.71	100.49 $\pm$ 7.78	96.90 $\pm$ 8.72	98.69 $\pm$ 7.09	95.77 $\pm$ 7.93
	B	35.86 $\pm$ 3.43	99.34 $\pm$ 8.38	92.78 $\pm$ 6.25**	93.28 $\pm$ 6.73*	97.97 $\pm$ 8.74
WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	A	44.16 $\pm$ 15.45	96.11 $\pm$ 26.09	75.14 $\pm$ 30.17**	75.54 $\pm$ 31.26**	101.60 $\pm$ 42.05
	B	45.59 $\pm$ 13.17	118.82 $\pm$ 45.68	91.80 $\pm$ 42.27	57.76 $\pm$ 19.70 *	70.78 $\pm$ 21.54
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	A	23.30 $\pm$ 6.08	88.79 $\pm$ 19.82**	93.53 $\pm$ 26.46	99.39 $\pm$ 28.53	93.90 $\pm$ 35.33
	B	24.81 $\pm$ 7.51	94.98 $\pm$ 23.42	80.69 $\pm$ 28.57*	96.54 $\pm$ 22.31	99.74 $\pm$ 16.84
BUN (mg/dl)	A	13.75 $\pm$ 4.37	120.51 $\pm$ 47.93	85.99 $\pm$ 33.74*	103.50 $\pm$ 36.44	94.92 $\pm$ 21.97
	B	13.31 $\pm$ 4.32	122.63 $\pm$ 38.40	122.48 $\pm$ 44.32	109.96 $\pm$ 39.56	154.85 $\pm$ 102.2
			** (A vs B)		* (A vs B)	
Creatinine (mg/dl)	A	0.81 $\pm$ 0.19	105.70 $\pm$ 11.33*	95.93 $\pm$ 8.83*	102.71 $\pm$ 13.98	102.12 $\pm$ 15.57
	B	0.65 $\pm$ 0.09	106.32 $\pm$ 23.32	110.23 $\pm$ 28.42	109.79 $\pm$ 24.45	111.79 $\pm$ 33.86
			* (A vs B)			

All values represent mean $\pm$ S.D.. Week 0 is expressed measured value. Values on week 1, 2, 3 and 4 are expressed as the percent changes (%) against the value on week 0.

*, **: Significant difference from the week 0, $p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively (Wilcoxon signed rank-test).

A vs B : A group vs B group, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, (Mann-Whitney U-test). For numbers of patients measured at each week, see Fig. 1 as shown in parentheses.

A group : CAP therapy + Kampo medicines (NIN + JUZ), B group : CAP therapy

た。年齢構成、再発および転移例数、手術の内容別症例数、CAP療法前治療の有無についてはA群とB群に有意差は認められなかった。しかし、前治療に関してはA群の方に化学療法を行った症例が多い傾向がみられた。

2. 服薬状況

漢方製剤投与群19例の服薬状況は1日3回が13例、1日2回が6例であった。

3. 血液検査 (Fig. 2 および Table II)

(1) 白血球数：制癌剤投与後の白血球数の平均変動率推移をFig. 2に示した。A群では2週及び3週で、投与前の75%に低下し、Nadirを呈したが、4週には投与前値に回復した。投与前との比較では投与後2週、3週において有意な低下がみられた ($p < 0.01$)。

B群では3週で58%のNadirとなり、A群より低下し、4週でも71%と投与前より約30%減少していた。投与前との比較では投与後3週において有意な低下がみられた ($p < 0.05$)。

(2) 赤血球数：制癌剤投与後赤血球数の平均変動率の減少は10%以内であるが、A群の減少の比率はB群より軽度である傾向を示していた。

(3) ヘモグロビン：CAP療法開始後に対する平均変動率の変動幅は低率で、5%以内であり、A群はB群よ

り減少傾向は低率であった。投与前との比較では、B群で投与後2週において有意な低下がみられた ($p < 0.05$)。

(4) ヘマトクリット値：CAP療法開始後における平均変動率は、A群、B群とも2週後にNadir 97%と、93%を示し、やはりA群ではB群より減少傾向は低率であった。投与前後の比較では、B群で投与後2週および3週において有意な低下がみられた ($p < 0.01$ および $p < 0.05$)。

(5) 血小板：CAP療法開始後における平均変動率では、A群は1週後にNadir 89%を示し、投与前に比較して有意な低下がみられたが ($p < 0.01$)、2週では回復し、3週で投与前値に回復した。

一方、B群は2週後にNadirとなり、81%を示し、投与前と比較して有意な低下がみられた ($p < 0.05$)。3週後には回復するが、A群に比較して回復時期がかなり遅れる傾向を示した。

以上のように、血液所見の平均変動率推移からみると、漢方製剤投与したA群では、非投与のB群に比べて白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数の減少率は比較的軽度で、その回復も早期であった。

(6) その他：血清電解質 (Na^+ , Cl^- , K^+)、肝機能検

査 (GOT, GPT, ALP, LDH) については、投与前後で明らかな差異はなく、A 群、B 群間にも差異は認められなかった。

4. 腎毒性 (Fig. 3 および Table II)

(1) 血中尿素窒素 (BUN) : A 群、B 群とも 1 週後の平均変動率は共に約 120 % に増加し、腎機能の低下を示した。しかし、A 群では 2 週後で 86 % 低下し、3、4 週では投与前値にほぼ等しく、機能の改善が認められた。一方、B 群では、3 週後も高率が続き、4 週後でも腎機能

改善傾向は認められなかった。

なお、A、B 群間比較では、投与 2 週後および 4 週後に有意な差異がみられた ($p < 0.01$ および $p < 0.05$)。

(2) 血清クレアチニン濃度 : クレアチニンの平均変動率推移も BUN 推移に類似し、1 週後、A 群、B 群ともいずれも 106 % で高率を示し、腎機能の低下をみたが、その後、A 群では低率となり、機能の回復が認められた。B 群では 2 週以後も高率で機能の改善傾向は認められなかった。

なお、A、B 群間比較では、投与 2 週後に有意な差異がみられた ($p < 0.05$)。

5. 自覚症状

全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐は比較的多くの症例に認められたが、症状の発現程度を A 群と B 群について比較すると、嘔吐が 1 週間後で、A 群に増悪例が有意に多く認められた以外、両群に差異は認められなかった。投与前後の各症状の程度の変化は軽減・増悪阻止、増悪の 2 区分とした (Table III)。

その他、出血傾向、発疹、手足のしびれ、脱毛、耳鳴り、難聴、浮腫など制癌剤投与に伴う自覚症状については、発現比率が少なく、両群に明らかな差異は認められなかった。

また、抗腫瘍効果に対する影響は特にみられなかった。

6. 副作用

投与期間中において本剤に起因すると思われる特記すべき副作用はみられなかった。

7. 臨床的有用性 (漢方製剤投与群)

漢方製剤投与群の有用性は「極めて有用」1 例 (5.3 %), 「かなり有用」6 例 (31.6 %), 「やや有用」10 例 (52.6 %) であり、「やや有用」以上を示したものは 19 例中 17 例の 89.5 % であり、副作用軽減に有効性が認められた。

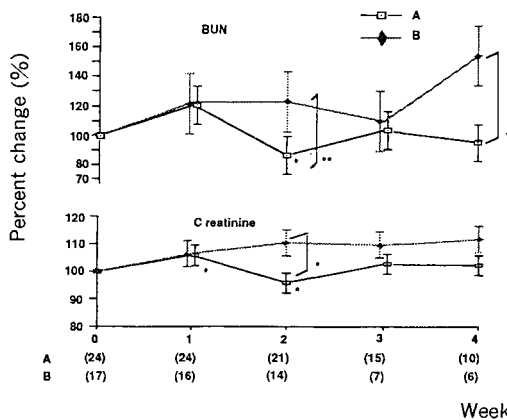


Fig. 3 Effect of Kampo medicines (NIN+JUZ) on biochemical changes (BUN, creatinine) by CAP therapy.

Numbers of patients measured at each week is shown in parentheses.

A : (—□—), A group ; CAP therapy+Kampo medicines (NIN+JUZ)

B : (—◆—), B group ; CAP therapy. Each value represents the mean $\pm$ S.D..

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, Significant difference from week 0 (Wilcoxon signed rank-test), * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, A group vs B group (Mann-Whitney U-test).

Table III Effects of Kampo medicines on adverse drug reaction caused by CAP therapy.

Symptoms	Groups	1 week after administration			2 weeks after administration		
		Reduced & Prevented aggravation	Aggravated	Estimation	Reduced & Prevented aggravation	Aggravated	Estimation
General fatigue	A	4	15	N.S.	13	6	N.S.
	B	7	6		12	1	
Anorexia	A	4	15	N.S.	15	4	N.S.
	B	5	8		13	0	
Vomiting	A	9	10	*	16	3	N.S.
	B	11	2		13	0	

* : $p < 0.05$, N.S. : Not-significant (Fisher's exact probability test)

A group : CAP therapy+Kampo medicines (NIN+JUZ)

B group : CAP therapy

考 察

制癌剤療法によって発症する副作用は、適切な薬剤量の投与を困難にし、満足すべき抗腫瘍効果を阻止している。副作用の軽減はまさに制癌剤療法の大きな課題であり、従来から多くの対処療法が試みられ、今日でも種々の薬剤や方法が研究開発されている。

漢方製剤は古来、中国から長く伝統の中で培われ、経験的に完成された薬剤であるが、生薬の有する成分の相乗、相加作用により、その薬剤の作用機序は必ずしも明確とは言いがたい。しかし、薬剤毒性が少なく、患者にとって作用緩和な医薬品であるため、近年広く用いられている。今回用いた人參養榮湯と十全大補湯は「病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、寝汗、手足の冷え、貧血」など⁹⁾ 元来、全身活力の低下に伴う自覚症状の改善薬としていずれも広く用いられている安全性の高い漢方製剤である。¹⁰⁾

従って、制癌剤療法の副作用軽減に適用されるならば、臨床的に容易に利用でき極めて意義が高い。

三浦らは人參養榮湯をマウスに用い、X線照射や制癌剤による骨髄抑制が改善されることを報告した。¹⁾ 臨床的にも、高野らは進行乳癌の化学療法に人參養榮湯を併用し、骨髄抑制、食欲減退などの副作用を軽減したことを報告し、⁸⁾ 平野らも婦人科癌の制癌剤療法における造血効果を報告し、¹¹⁾ 水野らは制癌剤療法による全身状態低下の改善を報告している。¹²⁾

十全大補湯については、渋谷らは動物実験でシスプラチンの腎毒性の軽減と抗腫瘍効果を報告した。²⁾ 臨床的には、千島らは婦人科悪性腫瘍のCAP療法において骨髄抑制軽減効果を報告し、¹³⁾ 久保木らは進行胃癌・腎癌のEAP療法における白血球減少阻止効果、消化器症状の軽減効果を報告した。⁵⁾ また肺癌⁶⁾、肝癌⁷⁾についても、十全大補湯による副作用の軽減効果が報告されている。

更に渋谷らは、人參養榮湯と十全大補湯の両剤を併用することにより、CDDPに由来する白血球減少とBUNを指標とした腎毒性の発生を単剤使用に比べ、より以上に軽減することをマウスの動物実験で示した。³⁾

そこで、我々は婦人科における卵巣癌および子宮癌のCAP療法患者に人參養榮湯と十全大補湯を併用し、各種副作用の軽減効果を検討した。

白血球数の減少に対しては、漢方製剤投与群では、平均変動率がCAP療法前値に回復したのは4週後であったが、この時期では漢方製剤非投与群は、70%でなお約30%の減少を示し、漢方薬併用による回復の促進が示唆された。

赤血球数の変化では、漢方製剤非投与群で制癌剤投与2, 3週目で平均変動率の低下を示すが、漢方製剤投与群ではあまり変化がみられなかった。さらにヘモグロビン、ヘマトクリット値においても、いずれも漢方製剤非投与群で、制癌剤投与2, 3週目で低下を示したが、漢方製剤投与では変動率の減少は軽度であった。赤血球数、ヘモグロビンについては平野ら¹¹⁾の報告に述べられているように婦人科腫瘍化学療法時の人參養榮湯併用群において投与3週間で赤血球数、ヘモグロビン値に増加の差を認めている。その回復の理由として、大森ら¹⁴⁾はコロニー・アッセイ法でCFU-E (colony forming unit-erythroid) が投与16週目(骨髄穿刺)にすでに著明に改善したことから、人參養榮湯が赤血球数の増血幹細胞の形成能に対し、促進的に作用したと考察している。あるいは腎機能の改善に伴う全血流量の変動や薬剤の直接作用としての血球放出なども関与しているかも知れない。血小板数の平均変動率推移も漢方製剤投与群が制癌剤投与3週で投与前値に回復し、非投与のB群に比較して、回復が早期であった。このような血液所見の改善効果は、人參養榮湯あるいは十全大補湯の併用が、骨髄幹細胞の分化・増殖を促す結果と推察され、殊に白血球、血小板減少の回復効果に期待がもたれる。

腎毒性についても、漢方製剤投与により、BUNは4週で改善し、クレアチニンの変動率の上昇も軽微で、人參養榮湯と十全大補湯の併用の有用性が示唆される。

自覚症状については、漢方製剤を投与しても症状の出現は特に抑制されず、むしろ漢方製剤投与1週間後では非投与群に比べて嘔吐の悪化群が多くみられた。この原因については明らかでないが、背景因子で示すように、漢方製剤投与群は非投与群に比べて化学療法(CAP療法)の前治療が施行されている症例が多いことも関与しているのではないかと推察される。

以上のことを総合すると、人參養榮湯、十全大補湯の両剤による併用は、消化器症状など自覚症状の軽減には効果を期待し難いが、制癌剤投与に伴い最も懸念される骨髄抑制、腎機能障害の副作用軽減には有効であることが認められた。しかも、内服による手軽さと、薬剤による危険な副障害のないことから、臨床的有用性の判定は89.5%となり、高い評価が得られた。

また、山口ら¹⁵⁾は十全大補湯をマウス担癌宿主の抗腫瘍作用と非特異的免疫能検討に用い、抗癌作用増強効果を得たと報告している。今回の検討では行わなかったが、これらの両剤併用薬は癌治療において化学療法由来の副作用を軽減するだけでなく、BRM剤(biological response modifiers)としても広く応用できる可能性も考えられる。

結 論

癌化学療法時における CDDP 由来の副作用の軽減を目的として、漢方製剤（人參養榮湯，十全大補湯）の併用を行い，血球減少，腎毒性，自覚症状を臨床検査値の面から比較検討した。漢方製剤投与群では骨髄抑制の軽減（血球数減少の回復，特に，白血球と血小板）と腎毒性軽減が認められ，対象症例の 89.5 % に有用性が認められた。

References

- 1) Miura, S., Takimoto, H., Nomoto, K. and Kumazawa, Y.: Immuno-pharmacological effects of Ethical Kampo Medicines (Report 22) - Protective effect of Ninjin-yoei-to on hemopoietic system in γ -ray-irradiated mice. *Nippon Yakugakkai 112 Nenkaishu*, 31F, 10-2, 1992.
- 2) Miura, S., Kawamura, I., Yamada, A., Kawakita, T., Kumazawa, Y., Nomoto, K.: Effect Traditional Chinese Medicine, Ninjin-yoei-to on Hematopoietic Stem Cell in Mice. *Int. J. Immunopharmacology* **11**, 771-780, 1989.
- 3) Shibuya, K., Sato, M., Hasegawa, T., Naganuma, A. and Imura, N.: Protective Effect of Chinese Medicines on Toxic Side Effects caused by cis-Diamminedichloroplatinum in Mice. *Yakugaku Zasshi* **107**(7), 511-516, 1987.
- 4) Shibuya, K., Sato, M., Akizuki, Y., Hasegawa, T., Naganuma, A. and Imura, N.: Protective Effect of Kampo Medicines on Toxic Side Effects caused by cis-DDP repeated administration in Mice. *Nippon Yakugakkai 108 Nenkaishu*, 226, 1988.
- 5) Ebisuno, S., Watanabe, T., Hirano, A., Ohkawa, T., Fujinaga, T., Ogawa, T., Yoshida, T., Sone, M., Fukatani, T., Senzaki, A., Yamagiwa, K., Kyoku, T., Nakamura, J., Kumeda, K., Morimoto, S. and Aoshi, H.: Clinical Effectiveness of Tsumura Juzen-taiho-to in Preventing adverse effects of chemotherapy in Urogenital Cancer. *Biotherapy* **6**(2), 222-226, 1992.
- 6) Kuboki, M., Shinzawa, H. and Takahashi, T.: The Clinical Effect of Juzen-taiho-to (JTX) on the Side Effects of EAP therapy. *Biotherapy* **5**(12), 1862-1866, 1991.
- 7) Takahashi, A., Takagi, M., Hishida, H., Sakamoto, Y., Takagi, N., Amano, H. and Ogura, Y.: The Pharmacokinetics of Cisplatin and its influence on renal function according to different infusion methods (Report II) - Alleviation of renal impairment by Bismuth Subnitrate Combined with Ginseng and Tang-kuei Ten-. *Jpn. J. Cancer Chemother.* **16**(7), 2405-2410, 1989.
- 8) Nagatomo, H., Shigehira, M.: Protective effect of Tsumura Juzen-taiho-to on the Side effects caused by Cisplatin. *Kampo Igaku* **16**, 16-19, 1992.
- 9) Takano, K., Nakagome, H., Furuya, T., Iwasaki, H., Matsukawa, T., Ueno, A.: Protective effect of Tsumura Juzen-taiho-to on side effects caused by Cisplatin in postoperative therapy of Progressive mastocarcinoma. *Kampo Igaku* **14**, 285-288, 1990.
- 10) Koseisho-yakumu-kyoku kanshu: "Ippanyo Kampo-Shoho no tebiki," *Yakugyo-jihou-sha*, pp.131-132, 204-205, 1975.
- 11) 厚生省薬務局監修: "一般用漢方処方の手引", 薬業時報社, pp.131-132, 204-205, 1975.
- 12) Nurimoto, S.: Safety of Kampo medicines. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **21**, 311-315, 1990.
- 13) Hirano, Y. et al.: Fujinka-shuyou Kagakuryouhou-ji no fukusa you ni taisuru Ninjin-yoei-to no yuyousei ni tsuite. *Okayama saiseikai sougoubyouin zasshi* **24**, 57-63, 1992.
- 14) 平野由紀夫他: 婦人科腫瘍化学療法時の副作用に対する人參養榮湯の有用性について. *Journal of Okayama Saiseikai General Hospital* (岡山済生会総合病院雑誌) **24**, 57-63, 1992.
- 15) Mizuno, M. et al.: Fujinka-gan chiryo-go no zenshin-joutai kaizen-tairyokukaifuku ni taisuru Ninjin-yoei-to no rinshou hyouka-Hi-touyo-gun to no rinsho hikaku shiken-. *Sanka to fujinka* **60**(10), 1533-1545, 1993.
- 16) 水野正彦他: 婦人科癌治療後の全身状態改善・体力回復に対する人參養榮湯の臨床評価-非投与群との臨床比較試験-. *Obstetrics and Gynecology* (産科と婦人科) **60**(10), 1533-1545, 1993.
- 17) Chishima, N., Hayakawa, S., Doki, M., Hino, T., Kondo, Y., Tsubata, T., Takagi, S.: Protective effect of Juzen-taiho-to on the Side effects in Gynecologic cancer chemotherapy. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **5**, 37, 1988.
- 18) Ohmori, S., Usui, T., Yasuda, N., Ohmori, M., Yamagishi M. and Okuma, M.: Improvement of Anemia by administration of EK-108 [(Chinese Herbal Medicine, Ren-shen-yang-rong-tang (Japanese Name, Ninjin-yoei-to) in a patient of Myelodysplastic syndrome. *Jpn Pharmacol Ther* **20**(7), 2713-2717, 1992.
- 19) Yamaguchi, N., Yamada T. and Sugiyama K.: Effect of Herbal Medicine and its component herbs on Antitumor immunity and non-specific immune reactivity in lymphoma host. *Biotherapy* **5**(12), 1840-1849, 1991.