

令和元年6月19日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09267

研究課題名(和文) オキサリプラチンの血液・神経毒性に対する人參養栄湯の臨床効果とその分子機構

研究課題名(英文) Clinical effect and its molecular mechanism of ninjin'yoeito on the hemato-, and neuro-toxicities of oxaliplatin

研究代表者

元雄 良治 (MOTOO, Yoshiharu)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：80210095

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：大腸癌に対する有効な抗がん剤であるオキサリプラチン(L-OHP)の末梢神経障害に対するNYTの効果の評価するため、術後補助化学療法としてのXELOX療法を受ける進行大腸癌(Stage aまたはb)患者54例を無作為にNYT投与群と非投与群に割り付け、規定の8サイクル完遂例のPNのグレードなどを評価した。その結果40例(両群とも20例)が8サイクルを完遂し、8サイクル終了時点でのグレード2以上のPN発現率はNYT投与群(10.0%)では非投与群(50.0%)に比し有意に低かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オキサリプラチンの末梢神経障害に対する有効な治療法が国内外で報告されていない現状であるが、本研究において医療用漢方製剤である人參養栄湯が、基礎研究で証明されている神経細胞保護作用を基盤に、臨床的效果を示したことは画期的である。オキサリプラチンは2時間の点滴で投与できるので、外来化学療法に適しており、家族とともに過ごす時間が増え、就労にも好影響を及ぼす。

研究成果の概要(英文)：In order to evaluate the effect of ninjin'yoeito (NYT) on oxaliplatin-induced cumulative peripheral neuropathy (PN), 54 patients with advanced colorectal cancer (stage 3a or 3b) receiving 8 cycles of XELOX regimen as adjuvant chemotherapy were randomly assigned to NYT group and non-NYT group. Forty patients completed the 8-cycle XELOX (20 for each group), and the occurrence of PN of grade 2 and 3 of NYT group (10%) was significantly lower than that of non-NYT group.

研究分野：腫瘍内科学

キーワード：オキサリプラチン 末梢神経障害 医療用漢方製剤 人參養栄湯 大腸癌 術後補助化学療法 XELOX

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大腸癌のキードラッグであるオキサリプラチン(L-OHP)の用量規定毒性のうち、対応策のないのが蓄積性末梢神経障害(PN)である。人参養栄湯(ninjin'yoeito: NYT)には、これまでの細胞レベルおよびマウスレベルの実験的研究によって神経細胞保護作用が証明されている。NYT が L-OHP の末梢神経細胞障害を軽減し、臨床的効果(手足先のしびれ・痛みを軽減する効果)を発揮する可能性がある。

2. 研究の目的

L-OHP の末梢神経障害に対する NYT の臨床的有効性と安全性を評価する。

3. 研究の方法

術後補助化学療法としての XELOX 療法(Xeloda 2,400 mg/m²+Oxaliplatin 130 mg/m², 3週間ごと)を受ける進行大腸癌(Stage aまたは b)患者 54 例を無作為に NYT 投与群(9.0 g/日を治療開始日より内服)と非投与群の 2 群に割り付け、規定の 8 サイクル完遂例の PN のグレード(主要評価項目)、L-OHP の相対用量強度(RDI)、無再発生存期間(RFS)、全生存期間(OS)(副次的評価項目)を算出した。

4. 研究成果

40 例(両群とも 20 例)が 8 サイクルを完遂した。8 サイクル終了時点でのグレード 2 以上の PN 発現率は NYT 投与群(2/20, 10.0%)では非投与群(10/20, 50.0%)に比し有意に低かった($P=0.0310$)。一方、RDI は NYT 投与群の方が非投与群に比し有意に高かった(83.3 ± 3.3 vs. 72.3 ± 3.3 mg/m²/週, $P < 0.001$)。RFS および OS は NYT 投与群では非投与群に比し長い傾向を示した($P = 0.370$)。なお、NYT によると思われる有害事象は認められなかった。

以上より、NYT は L-OHP による PN の発症を抑制し、XELOX の標準的治療を完遂させることに寄与する可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

- 1) 元雄良治. Dose intensity を維持する漢方スキル: 第 0 回 総論. Cancer Board Square 5:162-163, 2019. 査読無
- 2) 元雄良治. Dose intensity を維持する漢方スキル: 第 1 回 疲労・倦怠感. Cancer Board Square 5:164-165, 2019. 査読無
- 3) 元雄良治. がん支持療法と三大補剤. 漢方医学 43(1): 28-29, 2019. 査読無
- 4) 元雄良治. 化学療法サポートチームと漢方. 漢方の臨床 66(1): 72-73, 2019. 査読無
- 5) Lee JA, Sasaki Y, Arai I, Go HY, Park SJ, Yukawa K, Nam YK, Ko SG, Motoo Y, Tsutani K, Lee MS. An assessment of the use of complementary and alternative medicine by Korean people using an adapted version of the standardized international questionnaire (I-CAM-QK): a cross-sectional study of an internet survey. BMC

Complement Altern Med, 2018;18:238. 査読有

- 6) Arai I, Hagiwara Y, Motoo Y. Estimated incidence of adverse reactions to Kampo medicines in randomized controlled clinical trials. Trad Kampo Med 19 JUL 2018 (online). 査読有
- 7) Motoo Y, Yukawa K, Hisamura K, Arai I. Usability of the evidence-based Japanese Integrative Medicine information site: analysis with focus group discussion and internet survey on the general population. Integr Med Res, 2018 Sep;7(3):238-247. 査読有
- 8) Yukawa K, Ishikawa H, Yamazaki Y, Motoo Y, Arai I, Tsutani K, Kiuchi T. Association between patients' communication motivation and physicians' past reactions/attitudes regarding complementary and alternative medicine use in Japan. Jpn Pharmacol Ther, 2018;46(7):1213-21. 査読有
- 9) 元雄 良治. 臓器横断的分野としての腫瘍内科と漢方医学：全人的がん医療への道．お茶の水医学雑誌 66(2): 175-182, 2018. 査読無
- 10) 元雄 良治. 実践：漢方薬治療の実際 このように治療する (7)がん化学療法副作用軽減と支持療法. 臨牀消化器内科 33(11): 1421-1427, 2018. 査読無
- 11) 元雄 良治. がん薬物療法の副作用に対する漢方薬の考え方と使い方：血球減少. 薬局 69(2): 37-40, 2018. 査読無

〔学会発表〕(計 13 件)

- 1) 国際学会(招待講演) Motoo Y. Plenary Lecture . Role of Kampo Medicine in the supportive care of cancer patients. 19th International Congress of Oriental Medicine (Taipei, Taiwan, November 25, 2018).
- 2) 国際学会(招待講演) Motoo Y. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a new approach. International Symposium of Integrative Medicine Research (Seoul, Republic of Korea, November 1, 2018).
- 3) 国際学会(一般演題 ポスター) Motoo Y, Hosaka M, Arai I, Ishiura Y, Ito T, Seki Y, Naito T, Masuzawa Y, Nakayama T. Efficacy of traditional Japanese medicine (Kampo) in supportive care in cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. MASCC 2018 (Vienna, Austria, June 30, 2018).
- 4) 国際学会(一般演題 ポスター) Motoo Y, Yukawa K, Hisamura K, Arai I. Usability of the evidence-based Japanese Integrative Medicine information site: Analysis with focus group discussion and internet survey on general population. 2018 International Congress on Integrative Medicine and Health (Baltimore, USA, May 9, 2018).
- 5) 国内学会(パネルディスカッション) 元雄 良治. 石川県能登地区地域連携と漢方がんサポート型ケア. パネルディスカッション:地域で生ききるために. - “ 楽しもう!地域力 “ . 日本緩和医療学会 第1回東海・北陸支部学術大会「地域の力」(名古屋, 2018.11.3).
- 6) 国内学会(一般演題 ポスター) 高橋 喜統, 戸塚 弘幸, 長井 宏文, 西川 美香子, 我妻 孝則, 元雄 良治, 丹羽 修. 当院におけるニボルマブの副作用モニタリング体制からの考察. 第56回日本癌治療学会学術集会(横浜, 2018.10.20).
- 7) 国内学会(一般演題 ポスター) 元雄 良治, 藤田 秀人, 葛西 傑, 久村 和穂, 安本 和生. オキサリプラチンの末梢神経障害に対する漢方製剤人參養栄湯の臨床効果:大腸癌術後補助

化学療法(XELOX)におけるランダム化比較試験(HOPE-2). 第3回日本がんサポーターティブケア学会学術集会(福岡, 2018.9.1).

- 8) 国内学会(一般演題 ポスター) 元雄 良治.「がんサポーターティブケアとしての漢方活用ガイド」作成方針. 第3回日本がんサポーターティブケア学会学術集会(福岡, 2018.9.1).
- 9) 国内学会(一般演題 ポスター) 矢崎 未来, 松井 優子, 我妻 孝則, 久野 真知子, 野口 美樹, 元雄 良治. 抗がん剤治療を受ける乳がん患者の脱毛ケア情報提供に対するニーズの実態調査. 第3回日本がんサポーターティブケア学会学術集会(福岡, 2018.9.1).
- 10) 国内学会(特別講演) 元雄 良治. EBM委員会特別企画; 漢方処方への引用元としての STORK: 英語論文作成のために. 第69回日本東洋医学会学術総会(大阪, 2018.6.9).
- 11) 国内学会(一般演題 ポスター) 原田 雄介, 香田 浩, 新井 一郎, 元雄 良治. 漢方製剤の副作用発生頻度の推計. 日本薬学会第138年会(金沢, 2018.3.28).
- 12) 国内研究会(特別講演) 元雄 良治. 現代医療に生かす漢方: がんサポーターティブケアとしての意義. サイエンス漢方処方研究会(東京, 2018.3.18).
- 13) 国内学会(教育講演) 元雄 良治. 論文作成における医療用漢方製剤の標準的引用法としての STORK. 第27回日本東洋医学会北陸支部春季講演会(福井, 2018.3.11).

〔図書〕(計3件)

- 1) 元雄良治. エビデンスを活かす 漢方でできるがんサポーターティブケア. 南山堂, 2019.
- 2) 元雄 良治. Q4. がん治療における心血管副作用にはどのようなものがあるか教えてください. 伊藤 浩, 向井幹夫(編). がん患者の心臓を守る! 腫瘍循環器学 Q&A, 8-9, 文光堂, 2018.
- 3) 元雄 良治. 70. 医療用漢方製剤. 堀 正二, 菅野 健太郎, 門脇 孝, 乾 賢一, 林 昌洋(編). 治療薬ハンドブック 2018, 1476-1538, じほう, 東京, 2018.

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 杉山 大介

ローマ字氏名: SUGIYAMA, Daisuke

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 先端融合医療創成センター

職名: 教授

研究者番号(8桁): 00426652

研究分担者氏名: 藤田 秀人

ローマ字氏名: FUJITA, Hideto

所属研究機関名: 金沢医科大学

部局名: 医学部

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 20401903

研究分担者氏名: 牧野 利明

ローマ字氏名: MAKINO, Toshiaki

所属研究機関名: 名古屋市立大学

部局名: , 大学院薬学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁): 80326561

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。