

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09334

研究課題名(和文) 漢方製剤によるIL-6の制御作用と癌化学療法ならびに悪液質に及ぼす影響

研究課題名(英文) Regulatory effects of IL-6 by Kampo preparation for cancer chemotherapy and cachexia

研究代表者

静 貴生 (Shizuka, takao)

大阪医科薬科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：40795267

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)：本研究では、がん患者に対する漢方薬併用と、腫瘍増殖抑制の付加的作用、化学療法継続期間の延長、悪液質の抑制など、治療からQOLの側面に到るまでを、IL-6の血中動態とともに評価し、漢方薬の有用性を解き明かしエビデンス構築するため実施した。主にBSCとなった患者への補中益気湯投与は投与なし群と比較してIL-6上昇が軽減される傾向が示された。しかしながら、少数例での検討であり今後も症例を蓄積し更なる解析が必要と考えられる。IL-6調節作用を有する漢方薬(補中益気湯)は、病状改善の候補薬として期待される候補の一つである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん悪液質に対する説明は未だ不十分である。とりわけ、実臨床においては進行がん患者において悪液質は最終的にほとんどの患者がその状態に陥り、その対応については未だ十分なものはない。本研究において漢方薬における支持療法によってがん悪液質患者がその恩恵を得られるかがFocusとなった。本研究は無作為比較試験であったものの、十分な症例数が組み入れできず解析結果もそれを十分担保できるものではないが、治療候補の一旦として一定の結果をしました。今後、これらの結果をBaseに更なる研究推進を目指し学術的意義や社会的意義を有するものとする礎としていく。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted to clarify and build evidence for the usefulness of Chinese herbal medicine in cancer patients by evaluating the combination of Chinese herbal medicine and its effects from treatment to aspects of quality of life, such as additional inhibition of tumor growth, prolongation of chemotherapy duration, and suppression of cachexia, as well as IL-6 blood dynamics. The results showed that Ho-Chu-Ki-To administration to patients with BSC tended to reduce IL-6 elevation compared to those without Ho-Chu-Ki-To administration. The Chinese herbal medicine (Ho-Chu-Ki-To) with IL-6 modulating action is one of the promising candidates to improve the disease condition.

研究分野：Oncology

キーワード：Oncology Kampo

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1. 研究の概要

炎症性サイトカインである interleukin-6 (IL-6) は、がん細胞の増殖・浸潤・転移に関わり、また抗がん剤による殺細胞効果に対し抵抗性を示すことが知られている。一方、臨床上問題となるがん悪液質も、がん組織から産生される IL-6 により惹起されることから、腫瘍 - 宿主の相互作用において IL-6 が中心的役割を担っていることが理解される。IL-6 調節作用を有する漢方薬(補中益気湯)は、病状改善の候補薬として十分に期待される。本研究では、がん患者に対する漢方薬併用と、腫瘍増殖抑制の付加的作用、化学療法継続期間の延長、悪液質の抑制など、治療から QOL の側面に到るまでを、IL-6 の血中動態とともに評価し、漢方薬の有用性を解き明かしエビデンス構築する。

2. 研究の目的

がん患者に対する漢方薬併用による、腫瘍増殖抑制の付加的作用、化学療法継続期間の延長、悪液質の抑制などを IL-6 の血中動態とともに評価し、漢方薬の有用性を解き明かしエビデンス構築することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 研究内容 (治療方法 (投薬量、回数、手技法等)、介入/観察の方法、取得する情報等):

使用薬剤: 補中益気湯 7.5g 分3

期間: 登録日より使用薬剤を上記用法にて連日投与を行う。可能であれば一次化学療法終了まで行う。Study1 は大腸癌で約 8 ヶ月、膵癌で約 5 ヶ月、Study2 はそれぞれ 3 ヶ月の試験期間を見込む。また、分析は疾患別で行う事とする。

非投与群の対象患者で漢方薬処方を希望された場合、Study1 は 1 ヶ月以降、Study2 は 2 週以降であれば投与可とする。その場合、漢方薬開始後のデータは参考値とする。

【Study1】

膵癌・大腸癌で一次化学療法の適応となった患者を対象とし、漢方薬の投与群と非投与群に乱数表を用いて割付を行うことでランダム化を行うことで治療群を決定し、漢方薬の投与による効果を検証する。

以下の 1)~5)の項目について検討し、漢方治療の有効性を明らかにする。各項目については、治療開始直前、治療開始 2 週間後、1 カ月後、3 カ月後、6 カ月後、12 カ月後の合計 6 回の測定を基本とし、投与群、非投与群を統計学的に解析する。治療開始後の採血タイミングはそれぞれ、前後 2 週間は許容することとする。

1) 一次化学療法の継続期間: 漢方薬投与群と非投与群で一次化学療法の継続期間を評価する。客観的指標としては Relative dose intensity (RDI) を算出する。

2) 漢方薬の投与による IL-6 の血中濃度の検証: 上記測定日に ELISA 法による血中 IL-6 測定と血中 CRP・アルブミンを測定し、経時的変化を評価し、漢方薬投与の有無別に統計学的に比較検討する。CRP・アルブミンは Glasgow prognostic score (GPS) を根拠とする。

3) 漢方薬の投与による死亡率変化: 漢方薬の投与別における両群の死亡率を、膵臓癌では期間を 12 カ月とし、大腸癌では 12 カ月ごとに 4 年まで追跡集計を行い、漢方薬の有効性を検討する。

4) 漢方薬の投与による QOL 指標の変化: QOL 調査票 (QOL-ACD) にて評価を行い、QOL を経時的に評価する。

5) 漢方薬の投与による栄養評価の変化: Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) を用いて栄養評価を行う。

【Study2】

膵癌・大腸癌で BSC の適応となった患者を対象とし、漢方薬の投与群と非投与群に割付し、漢方薬の投与による効果を検証する。

1) BSC の方針となった患者に対して、上記 2)、4)、5) を評価する。

各項目について、治療開始直前、治療開始1週間後、2週間後、4週後の合計4回の測定を行うことを基本とし、漢方治療の有用性を評価する。

本研究はCTCAE Ver.4.0に従う

1) 治療期間、介入/観察期間、対象となる期間：

倫理委員会承認後～平成32年12月1日

倫理委員会承認後に開始する。

2) 検査内容、被験者に協力してもらう内容、その実施時期等：

使用薬剤：[補中益気湯 7.5g分3]

期間：登録日より使用薬剤を上記用法にて一次化学療法終了まで連日投与を行う。

治療開始直前、治療開始2週間後、1カ月後、3カ月後、6カ月後、12カ月後の合計6回の採血検査を行う。本人からの申し出があった場合、または主治医が継続困難と判断した場合には、漢方薬の投与を中止する。

評価方法

$$\frac{RDI \text{ (Relative Dose Intensity) dose intensity / planned dose intensity} \times 100}{DI ; \text{ dose intensity (mg / m}^2 \text{ / week)} = \text{Total Dose (mg / m}^2 \text{) / 投与期間 (week)}$$

Glasgow prognostic score(GPS)

GPS 0: CRP 1.0 and Alb 3.5 ,

GPS 1: CRP>1.0もしくはAlb<3.5

GPS 2: CRP>1.0 and Alb<3.5

1年全生存率(5yOS; Overall survival)

治療開始日を起算日とし、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし起算日から1年後に生存している患者数を分子とした比率とする。

4年全生存率(4yOS; Overall survival)

登録日を起算日とし、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし起算日から4年後に生存している患者数を分子とした比率とする。

QOL-ACD (Quality of Life Questionnaire for Cancer Patients Treated with Anticancer Drugs) (がん薬物療法におけるQOL調査票 [いわゆる、栗原班調査票])

1. 活動性(6)
2. 身体状況(5)
3. 精神・心理状態(5)
4. 心理社会性(5)
5. 全体的QOL(1) 計22項目の質問票による。

MUST (British association for parenteral and enteral nutrition: BAPEN) の栄養障害対策委員会 (malnutrition advisory group: MAG) によって考案された栄養障害スクリーニングの方法。MUSTの概要は5段階の評価からなり、使用される栄養指標は身長、体重およびBMIの3個のみである。

1) Step 1 BMIの算出

BMI20以上はスコア0、18.5~20はスコア1、18.5未満はスコア2。

2) Step 2 最近3~6カ月間の体重減少率

5%未満はスコア0、5~10%はスコア1、10%以上はスコア2。

3) Step 3 最近5日間の栄養摂取状態

何らかの原因で最近5日間、食事摂取が全くできなかったか十分でなかった場合は、スコア2とされる。そうでない場合はスコア0。

4) Step 4 栄養障害のリスク判定

上記Step 1~3の各項目のスコアの合計により、栄養障害のリスクの判定を行う。

合計のスコアが、

0 = 栄養障害危険度低

1 = 栄養障害危険度中等度

>2 = 栄養障害危険度高度

5) Step 5 治療法の選択

Step 4での栄養障害危険度に応じてその後の管理方法を選択する。

スコア 0 (栄養障害危険度低)

特別な栄養管理を要しない。臨床的な栄養障害の兆候の発現には注意する。

スコア 1 (栄養障害危険度中等度)

厳重に経過観察。重大な栄養障害発現に注意し、定期的に検査を施行する。

スコア >2 (栄養障害危険度高度)

栄養療法の施行が必要。ただし、適応外を除く。

4 . 研究成果

(1)本研究について、STUDY2 のコホートのみ組み入れが行われた。STUDY1 の組み入れが行えなかった理由としては、患者拒否及び他臨床試験参加などであった。STUDY2 における研究期間中の全登録症例は 11 例であった。

(2)患者背景:全症例が膵臓癌患者であった。治療背景としては BSC に至った症例が登録された。性別は女性が 7 症例、男性が 4 症例、年齢中央値は 71 歳 (range:66-80)。身長中央値は 158cm(range: 146-172), 体重中央値は 48.7kg(range:39.5-57.2)。BMI 中央値は 21.1(range:14.9-22.8)であった。ランダム化された結果、漢方薬投与群が 7 名、投与なし群が 4 名であった。登録期間終了をもって、途中中止となった。

(3)結果 : Alb 中央値 3.6(range:2.4-4.2)CRP 中央値は 0.41(range:0.03-6.15),GPS score は GPS1:6 症例 (55%),GPS2:3 症例 (27%),GPS3:2 症例 (18%)であった。介入前の IL-6 の Baseline 値中央値は 5.7pg/mL (range:1.3-28, 基準値 7.0 以下, n=11 症例)、投与 2 週後の IL-6 中央値は 8.9pg/ml (range:1.7-26.18,n=11 症例)、投与 4 週後の IL-6 中央値は 7.0pg/ml (range:2.5-18.2 n=9 症例)、投与 12 週後の IL-6 中央値は 4.2pg/ml (range:1.1-11 n=6 症例)、投与 24 週後の IL-6 中央値は 4.2pg/ml (range:1.1-11 n=6 症例)、投与 48 週後の IL-6 中央値は 3.7pg/ml (range:2.8-4.7 n=4 症例)であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	樋口 和秀 (Higuchi Kazuhide) (20218697)	大阪医科薬科大学・医学部・教授 (34401)	
研究分担者	富永 和作 (Tominaga Kazusaku) (80336768)	大阪医科大学・医学部・特別任命教員教授 (34401)	
研究分担者	後藤 昌弘 (Goto Masahiro) (80351419)	大阪医科薬科大学・医学部・特別職務担当教員(教授) (34401)	
研究分担者	紀 貴之 (Kii Takayuki) (80465608)	大阪医科薬科大学・医学部・非常勤講師 (34401)	
研究分担者	山口 敏史 (Yamaguchi Toshifumi) (50806841)	大阪医科薬科大学・医学部・講師 (34401)	
研究分担者	宮本 敬大 (Miyamoto Takahiro) (20817572)	大阪医科大学・医学部・助教 (34401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	島本 福太郎 (Shimamoto Fukutaro) (70879444)	大阪医科薬科大学・医学部・講師 (34401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関