**2015 年 5 月 27 日放送**

# 印象に残る症例②

弘前大学医学部附属病院整形外科講師　　**柳澤　道朗**

**漢方薬がもつ悪性軟部腫瘍の転移抑制効果について**

悪性軟部腫瘍は発生頻度が年間人口 10 万人あたりわずか 2 人程度しか発生しない稀な腫瘍ですが、その種類は大変多く、組織学的に確定診断をすることが難しい例も少なくありません。ですが、これら多くの悪性軟部腫瘍に共通する特徴としては、転移する最初の標的となる臓器が肺であるということが挙げられます。全悪性軟部腫瘍のおよそ 7 割は、最初に発見される転移場所が肺だといわれています。

がん治療では転移抑制を目的に補助化学療法を行うことが多いと思いますし、エビデンスも多く存在すると思います。しかし、肉腫に関しましては、エビデンスの高い化学療法レジメンはまだないといってもよく、切除手術後あるいは前後の化学療法は標準的ではありません。したがって、転移が生じた場合にはその予後は極めて厳しいものといわざるを得ません。

そういった背景のある中で、化学療法に対して非常に高い反応を示した 1 例を経験しました。そしてその反応の高さには、漢方薬も一役かっていたのではないかと思わせる経過をとっていましたので、この症例を紹介したいと思います。

症例は 63 歳の男性です。初診の半年ほど前から、左の側腹部に小さな腫瘤を触知することに気がついておりましたが、痛みもなく、放置していました。次第に大きくなり、手拳大近くまで大きくなってきたため、前医を受診し、軟部腫瘍疑いとして当院に紹介されて

おります。

生検の結果、未分化多形肉腫の診断となりました。広範切除は計画通りに施行されましたが、腫瘍は直径 6cm 強あり、転移リスクの高い患者さんとして注意しておりました。

術後から十全大補湯を服用してもらうことにしました。しかし、予想以上に早く、術後 2 ヶ月目で肺転移が顕在化してしまいました。レントゲン写真では右肺に 1cm 大の腫瘍が一つのみ確認されましたが、CT では他に小さい転移巣が両肺に合計 5 つ認められ、手術的な治療は適応外と判断しました。

そこで、エビデンスは低いですが、全身化学療法を行うこととしました。用いた薬剤はイホスファミドとドキソルビシンです。十全大補湯もそのまま継続していただきました。驚いたことに、化学療法 1 コース目を終了したころには、レントゲンで見えていた右肺の結節は明らかに縮小し、2 コース目終了時には確認不能となりました。

ここで CT を撮ってみましたが、確認できたのは左肺の一つがかろうじて確認できるくらいで他は消失していました。その後さらに化学療法 3 コースを追加し、合計 5 コース終了後の CT では転移巣は完全に消失しておりました。非常に珍しい、悪性軟部腫瘍肺転移の完全寛解例です。その後も十全大補湯は継続していただき、化学療法終了後 2 年 6 ヶ月経過現在、局所再発も遠隔転移も出現しておりません。

なぜこんなにも化学療法が奏効したのか、その原因について考えてみました。まず、1 つ目の要因として挙げられるのは腫瘍の組織型が、使用された化学療法薬にもともと反応の良いタイプであった可能性であり、おそらくこれが最大の要因なのだろうと思います。未分化多型肉腫は除外診断として最終的に診断される病名ですので、未分化多型肉腫という一つの病名の中にも実際には、厳密な組織型は多種に及ぶものと思われ、中には化学療法に当たりの良いタイプが存在するのではないかと推測できます。

2 つ目の要因として、副作用が少なかったことを挙げたいと思います。悪性軟部腫瘍に化学療法を導入する場合、薬剤使用量はかなり多くなります。60 歳以上の患者さんにフルドーズで投与することは困難で、強い消化器症状や骨髄抑制、それに伴う感染症などで多くの場合、投与量の減量、投与間隔の延長・不規則化を余儀なくされるものです。しかしながら、この患者さんの場合、まず、消化器症状が極めて軽く、薬剤投与期間中も病院食はほとんど常に完食、十全大補湯も継続して服用できておりました。

骨髄抑制は、白血球数が最も低いときで 900/μL 度まで下降しましたが、発熱もなく、自覚的には特になにも症状なく、血球の回復も良好で、化学療法は当初の予定通りの量と間隔でリズム良くやり通すことができました。これは化学療法効果を最大限に引き出すために非常に重要なことだと思います。

十全大補湯や補中益気湯などのような、補剤と呼ばれる、消耗性疾患などで衰えた気力や体力を調節し、回復させる働きを持つ漢方薬は、悪性疾患の治療においてはこの点で最も力を発揮するのではないかと私は考えております。実際、十全大補湯の服用が、癌化学療法中の骨髄抑制を軽減させたという内容の論文もあり、本例も、骨髄抑制は一見強く出

ているようにみえますが、年齢や投与量を考えますと、かなり抑えられていたのではないかと感じております。

また、直接的な抗腫瘍効果として、富山大学の済木育夫先生はマウスを用いた実験で、これらの漢方薬に癌転移の抑制効果があることを証明しておられます。十全大補湯はマクロファージ、T 細胞を介した経路で、補中益気湯はナチュラルキラー細胞を介した経路で癌抑制効果を発揮することが解明されました。十全大補湯や補中益気湯は結腸癌の肝転移を有意に抑制する一方、肺がんの縦隔リンパ節転移の抑制効果はみられず、これにはもう一つの補剤、人参養栄湯が効果を示したといいます。方剤による臓器あるいは腫瘍特異性などの存在が示唆されますが、肉腫に関するこのような実験報告はいまのところないようです。しかしながら、十全大補湯が肉腫の肺転移に抑制的に働いているのではないか、という印象は、以前から多くの臨床医が感じていたことでした。多施設共同研究でこれを証明しようとしたことがありましたが、試験がなかなか上手く進まなかったようです。

私自身、十全大補湯をはじめとした漢方薬は悪性腫瘍患者だけでなく、他の疾患でも積極的に使っている整形外科医だと思っていますが、処方していて感じるのは、服薬コンプライアンスがいまひとつ良くないことです。生薬独特の風味がどうしてもだめ、という人も結構いらっしゃり、悪性軟部腫瘍の患者さんでは、普段は何とか飲めるのだけれども、化学療法中は、どうしても無理、という方も多く、治療期間中、その後の経過観察中も一貫してきっちり服用していられるという人は少数と感じます。漢方薬の注射、というのがあれば便利かもしれませんが、経口投与だからこその漢方薬であるのであれば、問題はそんな簡単なものではないのかもしれません。

自験例の中には、化学療法併用ではありませんが、十全大補湯を服用していただいている悪性軟部腫瘍の患者さんの中に、転移を抱えながらも進行が極めて緩徐か、あるいは進行せずに、長期間生存されているという方が何名かおられます。これらの患者さんの間に共通していることは、十全大補湯の服薬コンプライアンスが極めて良いことです。このことと、紹介した患者さんの経過を踏まえますと、十全大補湯は悪性軟部腫瘍の転移に対して、直接的な抗腫瘍効果を発揮すると同時に、気力、体力、免疫力を調整し高めるといった補剤本来の力を発揮することで、化学療法に伴う有害事象を最小限にとどめ、治療を滞りなく完遂させることに寄与し、転移抑制効果を引き出しているのではないでしょうか。

今回は十全大補湯と肉腫の転移抑制効果の可能性についてお話させていただきました。皆様の診療の参考に少しでもなれれば、幸いでございます。