

# Modified FOLFOX 6 療法に見られた神経障害が 牛車腎気丸投与により軽減した 1 例

八木 秀明<sup>†</sup> 橋本 雅司 東島 幸道 森内 博紀\*

IRYO Vol. 65 No. 5 (274-276) 2011

## 要 旨

S 状結腸がんの男性で平成20年 5 月より 2 週間投与間隔で投与する大腸がんの標準的治療法の一つである Modified FOLFOX 6 (mFOLFOX 6) の治療を実施した。mFOLFOX 6 はフルオロウラシル (5-FU), レボホリナート (LV), オキサリプラチン (L-OHP) の併用療法である。レジメンとしては LV:200mg/m<sup>2</sup> (2h), L-OHP:85mg/m<sup>2</sup> (2h), 5-FU:400mg/m<sup>2</sup> (5 min), 5-FU:2400mg/m<sup>2</sup> (46h) であり, 本剤投与約 1 年後にしびれ感が出現し, 洋服のボタンを自己でとめることも困難になる程度となり, オキサリプラチンを 85mg/m<sup>2</sup> から 65 mg/m<sup>2</sup> へ減量した。さらに機能障害の増悪傾向となり, オキサリプラチンの中止が必要となる状態となった。慢性神経障害の指標の一つである numerical rating scale (NRS (→277p を参照)) が 5 を示す程度となり, 牛車腎気丸 1 回 2.5 g/包を 1 日 3 回の投与を開始した。その 2 週間後には NRS が 1 となり, 指先に若干違和感があるものの問題なく生活が可能となった。腫瘍マーカー, 白血球数, 赤血球数と血小板数は安定しており, 神経障害で mFOLFOX 6 を中止することなく投与でき, 約 2 年間継続投与できている。慢性神経障害でオキサリプラチンの中止を検討する前に牛車腎気丸を投与することで疼痛緩和できる可能性が示唆された。

キーワード 神経障害, 牛車腎気丸, オキサリプラチン, FOLFOX

## 緒 言

卵巣がん, 非小細胞肺癌, 胃がん, 子宮体がんおよび乳がん幅広く適応があるパクリタキセルは主な副作用として末梢神経障害があり, quality of life (QOL) に影響を及ぼすことがある。パクリタキセルにおいては比較的短期に牛車腎気丸が化学療法の副作用を改善, または予防に効果的であるとの報告<sup>1)</sup>がなされていたが, オキサリプラチンを含む併用療法についてはこれらのデータはなかった。

国立病院機構佐賀病院では平成20年 4 月から外来化学療法を開始し, オキサリプラチンを含む modified FOLFOX 6 (mFOLFOX 6) の症例に蓄積性の末梢神経障害を経験した。本症例に対し牛車腎気丸を投与して経過観察を行った。

## 方 法

パクリタキセル同様 FOLFOX も末梢神経障害, 血液毒性, 消化器毒性等が発現することが多く, 下

国立病院機構佐賀病院 薬剤科, \*外科 †薬剤師  
別刷請求先: 八木秀明 国立病院機構佐賀病院 薬剤科 〒849-8577 佐賀県佐賀市日の出 1-20-1  
(平成22年 7 月 9 日受付, 平成23年 4 月 8 日受理)

A Case of Neurotoxicity Reduced with Goshajinkigan in Modified FOLFOX 6 Chemotherapy  
Hideaki Yatsuki, Masashi Hashimoto, Koudou Higashijima, Hiroki Moriuchi\*, Department of Pharmacy, \*Surgery,  
NHO Saga National Hospital

Key Words: neuropathy, goshajinkigan, oxaliplatin, FOLFOX

記の項目を確認することで良好な治療が継続できるようにチェックをした。

### 1. 神経障害と口内炎の疼痛

オキサリプラチンに特徴的な有害事象である末梢神経障害と5-fluorouracil (5-FU)の急速静注の有害事象である口内炎にともなう疼痛を他覚的に評価する numerical rating scale (NRS (→277pを参照))<sup>2)</sup>の経過を追い、QOLが損なわれていないかを確認した。

### 2. 腫瘍マーカーの変動

治療効果判定の一つである carcinoembryonic antigen (CEA)は腫瘍マーカーであり、細胞接着因子に関係する糖タンパクの一つで主に腺がんに対する指標となり、大腸がんなどに用いられる。また、carbohydrate antigen19-9 (CA19-9)は組織のがん化にともなって産生され、モノクローナル抗体CA19-9で認識される糖蛋白で、大腸などのがん化にともなって大量に産生されて、血中で検出されるためモニターとして確認した。

### 3. 白血球、赤血球と血小板変動

FOLFOXは5-FUの急速静注と持続静注の二通りがある。5-FUの急速静注では有害事象の白血球減少がおりやすく、また、オキサリプラチンが加わることで血液毒性の頻度が増す傾向にある。これらの副作用の確認をした。

#### 症 例

症例は男性、年齢74歳、身長161.2cm、体重53kgで既往歴はなく、初発のS状結腸がんであった(表1)。

平成20年5月より入院でmFOLFOX6(表2)を投与開始した。投与開始時の異常所見はなかった。

その後は外来で化学療法が開始となり、投与開始10回目より指先の第一関節に継続的な7日未満で消失するような末梢神経障害のしびれ感 Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM (DEB-NTC) Grade 1の訴えがあり、とくに冷たいものに触れない、冷たい飲み物を避けるように指示した。

13回目の投与時に慢性神経障害の指標の一つである Numerical Rating Scale (NRS)が3となり、冷蔵庫の牛乳をとり出した時、体に電流が流れるよう

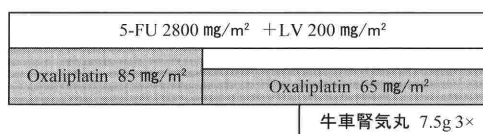
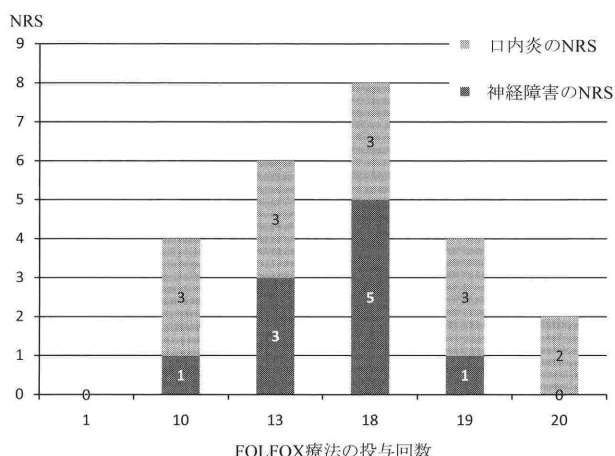


図1 神経障害・口内炎のNRS評価

な痛みが発現した。またシャツのボタンが止めにくいなどの軽度の機能障害も発現したために、オキサリプラチンを65mg/m<sup>2</sup>へ減量したが、しびれは改善せずむしろ増悪傾向になった。

18回目の投与時のNRSが5となり、Grade3の指先の感覚が鈍くなり、服のボタンがかけにくいなどの日常生活に支障があるような末梢神経障害が発現したために、牛車腎気丸を1回2.5g/包、1日3回の経口投与を開始した。神経障害は口内炎のような持続的な不快感とは異なり、物を握る、冷たい物に触ることで疼痛の感じ方が大きく変動した。牛車腎気丸投与直前はNRSが5(図1)であったが水に触れると手が痛むなど日常の生活の不快感はNRSが8を示すこともあった。

牛車腎気丸を内服して2週間後の19回目の投与時にはしびれ感は少なく、NRSが1まで軽快した。その2週間後はNRSが0となり、平成22年まで治療を中止することなく継続投与ができています。また、疼痛コントロールができたことで腫瘍マーカーも良好に維持(図2)汎血球減少等の副作用もなく(図3)経過している。

#### 考 察

オキサリプラチンの神経毒性はダイノルフィン遊離促進を介したオピオイド系の経路<sup>3)</sup>と、一酸化窒素産生促進を介した末梢循環あるいは神経への作用<sup>4)</sup>が考えられている。その慢性神経障害の対策と

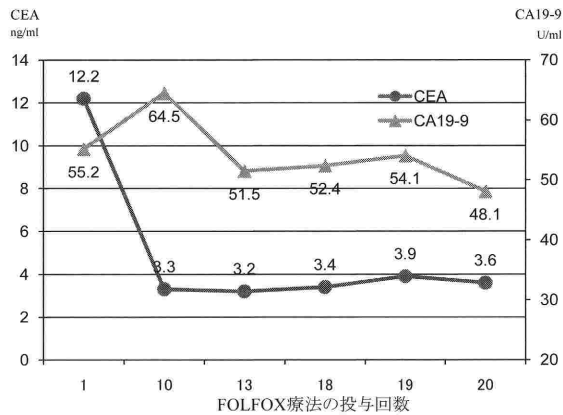


図2 CEA・CA19-9の臨床検査値の推移

して牛車腎気丸を神経障害が発現する前から併用した場合には治療を中止する神経障害はなかったが<sup>5)</sup>、神経障害が発現した後に牛車腎気丸を投与して軽快した報告はなかった。

一般的に、オキサリプラチンは蓄積性の慢性的な末梢神経障害をきたすことが多いことが知られている<sup>6)</sup>。一概に日本人のデータと海外のデータが一致するとは限らないが、北米で行われたFOLFOX 4のN9741試験では、オキサリプラチンの投与量として総投与量800mg/m<sup>2</sup>を超えると30%を超える患者にGrade 2/3の末梢神経障害が発現したという報告がある<sup>7)</sup>。この試験でFOLFOX 4療法を施行された患者では腫瘍の増大以外（有害事象、患者拒否、手術など）による治療中止が62%に認められ、その中の51%はオキサリプラチンに起因する神経毒性であった。

通常7-14日以上継続する神経障害をきたした場合は減量を、機能障害をきたした場合はオキサリプラチンの中止が推奨されている<sup>7)</sup>。本症例も機能障害が増悪傾向になり、中止を検討していた。

本症例では、牛車腎気丸を1回2.5g/包、1日3回の経口投与したことで疼痛コントロールが可能となった。N9741試験での生存期間はFOLFOXで19.5カ月の延命効果が示されているが<sup>8)</sup>、本症例はFOLFIRI（フルオロウラシル、レボホリナート、イリノテカンの併用療法：FOLFOXと効果が同等とされている）に変更することなく、約2年間mFOLFOX 6を継続投与できていることは患者の予後に良好な結果を及ぼしたと推測される。

## 結 語

オキサリプラチンの神経障害で中止または減量を

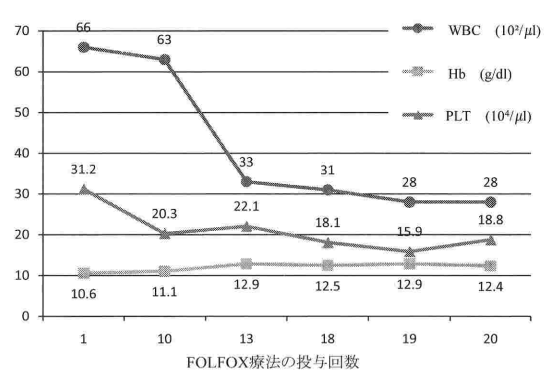


図3 WBC・Hb・PLTの各臨床検査値の推移

検討する前に牛車腎気丸を投与することにより疼痛緩和できる可能性が示唆された。今後は症例数を集積し有用性を検討していきたい。

## 【文献】

- 1) 田畑務. コンセンサスメETING 1-タキサン系薬剤の副作用軽減に果たす漢方薬の役割-婦人科悪性疾患におけるパクリタキセルの末梢神経障害への牛車腎気丸の応用. 産婦漢方研のあゆみ 2006; 23: 12-6.
- 2) 川井弘光. 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会 がん疼痛の薬物療に関するガイドライン (2010年版).
- 3) Suzuki Y, Goto K, Ishige A et al. Antinociceptive mechanism of gosha-jinki-gan in streptozotocin-induced diabetic animals: role of nitric oxide in the periphery. J Pharmacol 1999; 79: 387-91.
- 4) Suzuki Y, Goto K et al. Effect of gosha-jinki-gan, a kampo medicine, on enhanced platelet aggregation in streptozotocin-induced diabetic rats. Jpn J Pharmacol 1998; 78: 87-91.
- 5) 河野透. FOLFOX療法における末梢神経障害に対する牛車腎気の有効性, Medical Tribune 2008; 41: 51.
- 6) ヤクルト本社. エルプラット®注射用100mg 使用成績調査-最終集計結果, 30-1, 2009.
- 7) 加藤 建, 濱口哲弥. FOLFOX, FOLFIRIの有害事象を投与継続のコツ. In: 島田安博編. 大腸がん標準化学療法の実践. 東京: 金原出版; 2006: p75-83.
- 8) 島田安博. 切除不能・転移性進行大腸がんに対する標準的化学療法のエビデンス. In: 大腸がん標準化学療法の実践. 東京: 金原出版; 2006: p11-7.