

日本古来の食品である鰹だしを用いた 手足症候群予防法の確立とメカニズムの解析

上 村 顕 也

新潟大学医歯学総合病院消化器内科学分野 医員

緒 言

悪性新生物は死亡率の第一位となる疾患で、これまでの外科的切除を中心とする治療法から、対象患者様の高齢化や、分子病理学的な解析による診断の細分化、ガイドラインの策定などから治療方法が多彩となっている。分子標的薬を含む、種々の新規抗腫瘍剤が開発され、その選択肢は豊富となったが、高齢化する患者様における副作用の制御は、その後の治療継続による生命予後の改善にも寄与することから、今後の内科的治療の発展、進歩に向けて重要な課題である。なかでも抗腫瘍剤による化学療法の副作用である手足症候群（Hand-foot syndrome, 以下HFS）は、種々の癌種に対する5-FU系抗腫瘍剤投与時には30%前後、肝細胞癌に対する新規分子標的薬、ソラフェニブ投与時には50%前後と高率に発症する副作用で、日常生活に大きな影響を与え、患者様のQOLの低下や治療継続意欲の減退に関連する。さらに、薬剤による副作用を多数の薬剤によって制御、予防しようとすることは、副作用のリスクから、多くの問題を抱えており、より安全で効率的な手足症候群の予防法、症状の軽減方法の開発、研究が重要である。一方で、日本古来の食品である、鰹だしの末梢血流増加作用が動物実験、臨床試験で報告された。Nozawaらは、グルタミン酸やイノシン酸などのアミノ酸を豊富に含む調味料である、濃縮鰹だしを健康成人に2週間、1日130mlを飲用させたところ、プラセボ群に比較して有意に手足の血流量が多く、その温度も保たれていること、その後にプラセボ群と飲用群を入れ替えても同様の結果が得られたことを最近報告しマウスを用いた*in vivo*の解析でも同様の結果を得て、日本古来の食品による血流改善効果を実証した¹⁻³⁾。そこで本研究は、国内第I相試験で44.4%のHFSを発症したソラフェニブ（SFN）の使用に際し、日本古来の食品である鰹だしによる手足症候群の予防、軽減効果を大規模に検証し、食生活が健康増進のために有用であることを明らかにすることを目的とした。

研究対象

当科において、SFNの内服開始のため当科に入院した肝細胞癌症例で、本研究について十分な説明ののちに、参加することにご同意を得られた10例を対象とした。

研究方法

ドプラーエコーによる手足の血流評価、眼底検査による血流評価、サーモグラフィーによる手足の末梢温度の評価によって、血流評価を行う。そこで濃縮鰹だしの飲用を（1日、150ml）開始し、飲用開始1週後に再度血流評価を行った後に、SFNの投与を開始した。内服開始1週後に同様に血流評価を行い、濃厚鰹だしの血流改善効果、手足症候群の予防、症状軽減効果について検討した（図1）。

結 果

1. SFN発症例の末梢血流評価

鰹だしを飲用しなかった対照群の3例では全例で、ドプラーエコーの解析で手足末梢での血流量低下が確認された。サーモグラフィーの解析においても同様の所見であった。さらに、眼底血流量の指標となる、赤血球の移動速度によるブレ率の指標であるmean blur rateも低下しており、各種の血流量の評価方法において、末梢血流の低下を認めた。この3例のうち、2例でHFSを発症し、うち1例はGrade 3のHFSを発症した（図2）。この結果から、HFS発症の予測にドプラーエコーをはじめとする末梢血流測定が有用である可能性が示唆された。

2. HFSに対する濃厚鰹だしの有効性

本臨床研究（新潟大学医学部倫理委員会 第1482号をもって承認済み）に同意をいただいた10例に、上記のプロトコルに基づいて、濃厚鰹だし飲用前後、SFN内服前後の血流評価を行いながら、HFS発症の有無、

対象: 肝細胞癌に対し、ソラフェニブ内服開始のため入院する患者さん。
 方法: 入院後に
 1. ドプラーエコーによる手足の血流評価
 2. サーモグラフィーによる手足の末梢温度の評価
 3. 眼底検査による血流評価
 を行った後に、濃縮鰹だし150 mlの飲用を開始する。
 飲用開始1週後に1-3を再評価し、ソラフェニブ内服を開始する。
 内服開始1週後に1-3の再々評価を行う。
 退院後も、濃く煮出した鰹だしを飲用していただく。

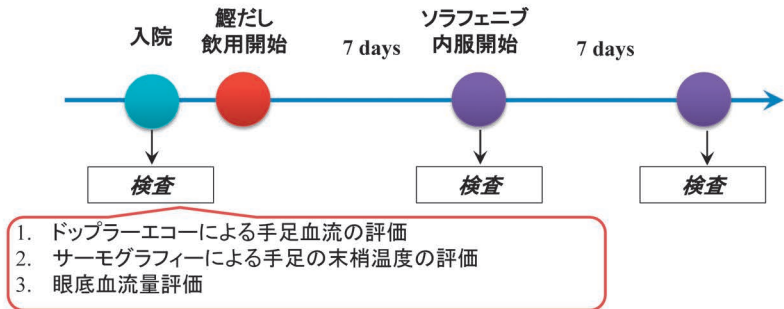


図1 ソラフェニブ治療症例の手足症候群に対する経口鰹だし製剤の有効性の検証のプロトコール

ソラフェニブ内服後にHFSを発症した3症例の解析

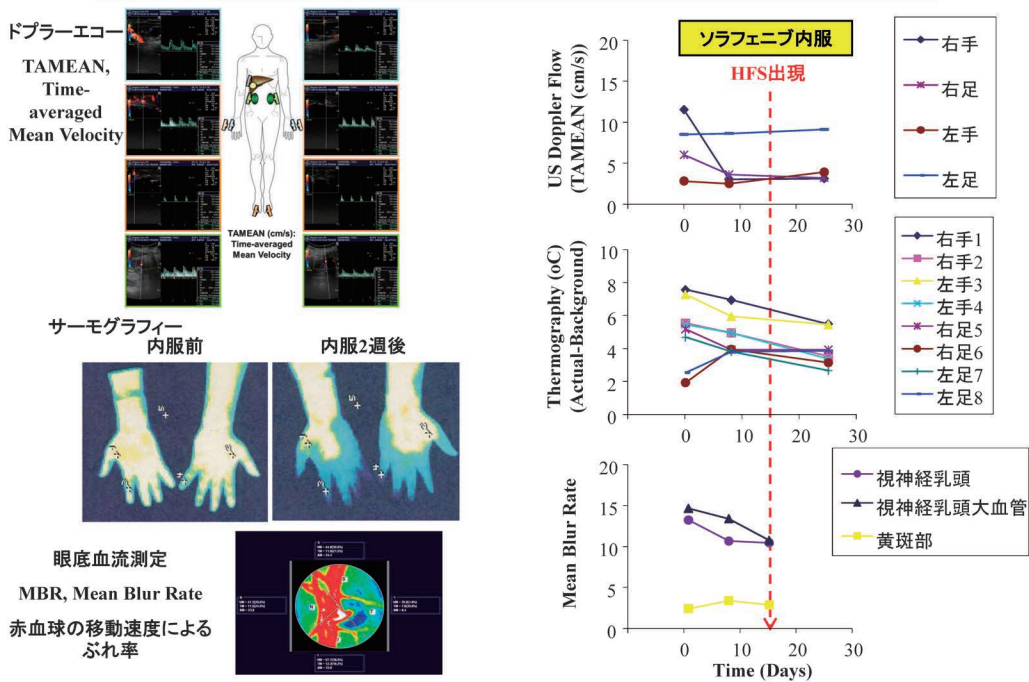


図2 SFN 発症例の末梢血流評価

ソラフェニブ内服後にHFSを発症した3症例で末梢血流低下を確認した。

Gradeにつき経過観察した。HFSは1例に認めただけで、濃厚鰹だしを飲用した10例中、7例で上記の検証によって、末梢血流量の増加作用を認めた(図3)。

要約および考察

公益財団法人三島海雲記念財団の第52回学術研究奨励金の助成を賜り、上記研究を行った。これまでの結果から、1) 鰹だし飲用が、末梢血流の維持とHFSの予防に寄与すること；2) ドプラーエコー等による末梢血流

Case	Background	Etiology	Child Score	Stage	Bonito	HFS (grade)	Period until HFS (days)	Reason of Discontinuance	Blood Flow
1	LC	HCV	A	6	IVB	-	-	Progressive Disease	Decrease
2	LC	HCV	A	5	III	-	2->3	Diarrhea	Decrease
3	LC	HCV	B	7	IVB	-	1	Diarrhea	Decrease
4	LC	Alcohol	A	6	III	+	-	Progressive Disease	Increase
5	LC	NASH	A	5	IVB	+	-	Progressive Disease	Increase
6	LC	HCV	A	6	IVB	+	-	Fatigue, Diarrhea	Decrease
7	LC	Alcohol	A	5	IVA	+	-	Rhabdomyolysis	Decrease
8	LC	HBV	A	5	IVA	+	1		Decrease
9	CH	HCV	A	5	III	+	-	-	Increase
10	CH	HCV	A	5	IVA	+	-	Progressive Disease	Increase
11	CH	HCV	A	5	IVA	+	-	Progressive Disease	Increase
12	CH	HCV	A	5	III	+	-	Progressive Disease	Increase
13	CH	HCV	A	5	III	+	-	-	Increase

図3 HFSに対する濃厚鰹だしの有効性

濃厚鰹だしを飲用した10例中、7例で明らかな末梢血流増加を認め、HFSは1例でGrade 1を認めたのみであった。

評価が、手足症候群の発症予測に有用である可能性が示唆された。この結果は、日本古来の食品によって、抗腫瘍剤によるHFSの症状軽減、予防することが可能であることを示唆している。さらには、欧米化する食習慣の中で、日本の伝統的な食生活を、再度、見つめなおすきっかけにもなり、今後、多くの患者様のQOL向上、ひいては、内服継続期間の延長による予後の改善に寄与するものと期待している。

今後は、症例を積み重ね、鰹だしの有用性の検証を継続するとともに、HFS発症メカニズムと鰹だしの効果発現機構を*in vitro*、*in vivo*の基礎的検討で明らかにすることをめざし、SFNのHFSのみでなく、降圧効果

やより多くの症状改善効果に着目して研究に精進し、日本発の研究成果を世界に向けて発信していきたい。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、平成26年度学術研究奨励金の助成を賜りました公益財団法人三島海雲記念財団ならびに関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Y. Nozawa, et al.: *Physiol. Behav.*, **93**, 267-273, 2008.
- 2) M. Honda, et al.: *Biomed. Res.*, **30**, 129-135, 2009.
- 3) Y. Nozawa, et al.: *J. Health Sci.*, **53**, 339-343, 2007.