

## 乳癌術後補助化学療法（FEC療法）における免疫能および副作用の検討

長島由紀子\*<sup>1</sup> 三瓶 訓子\*<sup>1</sup> 山本 滋\*<sup>1</sup>  
吉野 茂文\*<sup>1</sup> 丹黒 章\*<sup>2</sup> 岡 正朗\*<sup>1</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 32(11): 1550-1552, October, 2005]

**Evaluation of Host Immunity and Side Effects in Breast Cancer Patients Treated with Adjuvant Chemotherapy (FEC Therapy):** Yukiko Nagashima\*<sup>1</sup>, Noriko Sanpei\*<sup>1</sup>, Shigeru Yamamoto\*<sup>1</sup>, Shigehumi Yoshino\*<sup>1</sup>, Akira Tangoku\*<sup>2</sup> and Masaaki Oka\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. of Surgery II, Yamaguchi University School of Medicine, \*<sup>2</sup>Dept. of Surgery II, Tokushima University School of Medicine)

### Summary

Back ground: FEC (5-FU+epirubicin+cyclophosphamide) therapy has been used as adjuvant chemotherapy for breast cancer patients with nodes positive. The aim of this study was to evaluate host immunity and side effects of the FEC therapy. The effect of oral administration of *Lentinus edodes* mycelia (LEM) was also observed. Methods: Ten patients were enrolled in this study. The treatment with 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>), epirubicin (75 mg/m<sup>2</sup>) and cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup>) was administered every 21 days for 2 cycles, and LEM (9 g/day po) was administered during the 2nd cycle. Results: NK cell activity and the number of white blood cells decreased on the 7th day after the therapy, and they recovered on the 21st day. However, this NK cell activity and the number of white blood cells didn't decrease when the FEC therapy was used with LEM po. Conclusions: FEC 75 therapy has made some impacts on host immunity, and LEM with the FEC 75 therapy might have prevented host immunity. **Key words:** Breast cancer, Chemotherapy, Immunity, *Lentinus edodes* mycelia (LEM)

**要旨** 乳癌根治術後リンパ節転移陽性患者に対して、最近多くの施設で外来治療で施行されている FEC 療法施行時の免疫機能に及ぼす影響、およびシイタケ菌糸体抽出物(LEM)併用の効果を検討した。方法: FEC 75 療法(5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 75 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>, 21 日毎投与)。2 クール目に LEM 9 g/day 内服を併用した。結果: NK 細胞活性および白血球数は FEC 療法により 7 日目に有意に低下し、21 日目には回復した。LEM を併用すると 7 日目の低下はみられなかった。QOL 全体では本治療では低下しなかったが、非投与群では身体状況に限ると 7 日目に有意に低下しており、その低下は LEM を併用することにより防止された。まとめ: FEC 75 療法は免疫能には少なからず影響を及ぼしており、LEM の併用は免疫能および QOL の低下防止に有用であると考えられた。

### はじめに

乳癌根治術後リンパ節転移陽性患者に対して、anthracycline 系薬剤を含む化学療法が推奨されており、最近多くの施設で FEC 療法が外来治療で施行されているが、血液毒性、悪心・嘔吐、脱毛などの副作用があることは広く知られている。しかし、免疫能におよぼす影響をみたものはない。

シイタケ菌糸体抽出物(以下 LEM)は、消化器癌や肺癌で化学療法時の免疫抑制を回復させるとの報告がある。

そこで、FEC 療法施行時の免疫状態を免疫パラメータおよび副作用、QOL の点から検討し、その免疫抑制が

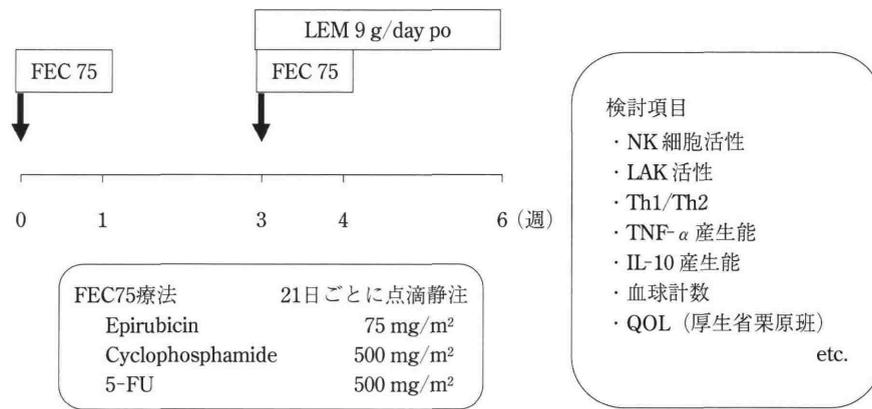
LEM により回復できるかを検討した。

### I. 対象と方法

リンパ節転移陽性の乳癌で、補助化学療法として FEC 75 療法を施行する患者 10 例。全例女性。年齢 37~63 歳(平均 53.0 歳)。PS=0, stage IIA 4 例, stage IIB 4 例, stage IIIA 2 例。FEC 75 療法(5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 75 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>, 21 日毎投与)、2 クール目に LEM 9 g/day 内服を併用した。1, 2 クール目抗癌剤投与直前、投与 1 週間後に血球計数、免疫パラメータとして NK 細胞活性、LAK 活性(誘導)、Th1/Th2 バランスの測定および QOL

\*<sup>2</sup> 徳島大学医学部・第二外科

A: 方法



B: QOL 調査票 (厚生省栗原班)

- |         |   |   |                       |
|---------|---|---|-----------------------|
| 活動性     | { | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 日常生活 (活動) ができましたか。</li> <li>2. ひとりで外出することができましたか。</li> <li>3. 30分くらいの散歩はできましたか。</li> <li>4. 少し歩いてもつらいと思いましたか。</li> <li>5. 階段の昇り降りができましたか。</li> <li>6. ひとりで風呂に入ることができましたか。</li> </ol>  | 1-22 各項目5点<br>合計得点で判定 |
| 身体状況    | { | <ol style="list-style-type: none"> <li>7. 体の調子はいかがでしたか。</li> <li>8. 食欲はありましたか。</li> <li>9. 食事がおいしいと思いましたか。</li> <li>10. 吐くことができましたか。</li> <li>11. やせましたか。</li> </ol>  |                       |
| 精神・心理状態 | { | <ol style="list-style-type: none"> <li>12. よく眠れましたか。</li> <li>13. 何かに没頭 (熱中) することができましたか。</li> <li>14. 日々のストレス (いらいら) はうまく解消できましたか。</li> <li>15. 集中力が落ちたと感じましたか。</li> <li>16. 何か心の支えになるものによって勇気づけられていますか。(家族, 知人, 宗教, 趣味など)</li> </ol>                                    |                       |
| 社会性     | { | <ol style="list-style-type: none"> <li>17. あなたの病状に不安を感じましたか。</li> <li>18. 家族以外の人と接するのが苦痛でしたか。</li> <li>19. あなたが治療を受けていることで家族に迷惑をかけていると思いますか。</li> <li>20. あなたの将来の社会生活について不安を感じますか。</li> <li>21. 病気による経済的な負担が気になりますか。</li> <li>22. ここ数日間の状態に相当する顔の番号に○をつけてください。</li> </ol> |                       |

図 1 A: 方法, B: QOL 調査票

調査を行った(図 1A)。NK 細胞活性, LAK 活性はそれぞれ標的細胞を K-562, Daudi として <sup>51</sup>Cr 遊離法で測定した。Th1/Th2 バランスは末梢血を PMA で 4 時間刺激培養後, flowcytometry で CD4<sup>+</sup> 細胞内 IFN- $\gamma$ , IL-4 を測定した。QOL 調査には厚生省栗原班の調査票<sup>1)</sup> (図 1B) を使用した。

II. 結果

LEM 内服に伴う副作用は認めなかった。

NK 細胞活性は FEC 療法 7 日目に有意に低下したが 21 日目には回復し, LEM を併用すると 7 日目の低下はみられなかった。LAK 活性は 10 例中 8 例で 7 日目に低下したものの, 有意差は認めなかった。Th1/Th2 バランスも有意な変化は認めなかった (図 2)。

白血球数, ヘモグロビン値, 血小板数は FEC 療法 7 日目に有意に低下した。21 日目 (2 クール目投与日) には, 白血球数, 好中球数, 血小板数は回復していた。QOL 全

体では FEC 療法では全経過を通して低下しなかったが, 身体状況に限ると有意に低下した。しかし LEM を併用した 2 クール目には身体状況も低下しなかった (図 3)。

III. 考察

乳癌根治術後リンパ節転移陽性患者に対して, anthracycline 系薬剤を含む化学療法が推奨されている<sup>2,3)</sup>。FEC 療法は 21 日ごとの投与で外来治療として頻用されているが, 臨床的には血液毒性, 悪心・嘔吐などの副作用があり, 決して楽な治療ではない。また, 最近宿主免疫に影響を与えない大腸癌に対する化学療法も報告されている<sup>4)</sup>が, 一般に抗癌剤投与の悪影響として宿主の免疫能の低下が知られている。

今回の検討で, FEC 療法の 7 日目には白血球数, 身体状況に関する QOL とともに NK 細胞活性が有意に低下しており, この治療の免疫能に及ぼす影響の大きさが明らかになった。忠岡ら<sup>5)</sup>は CDDP と UFT を用いた胃癌の

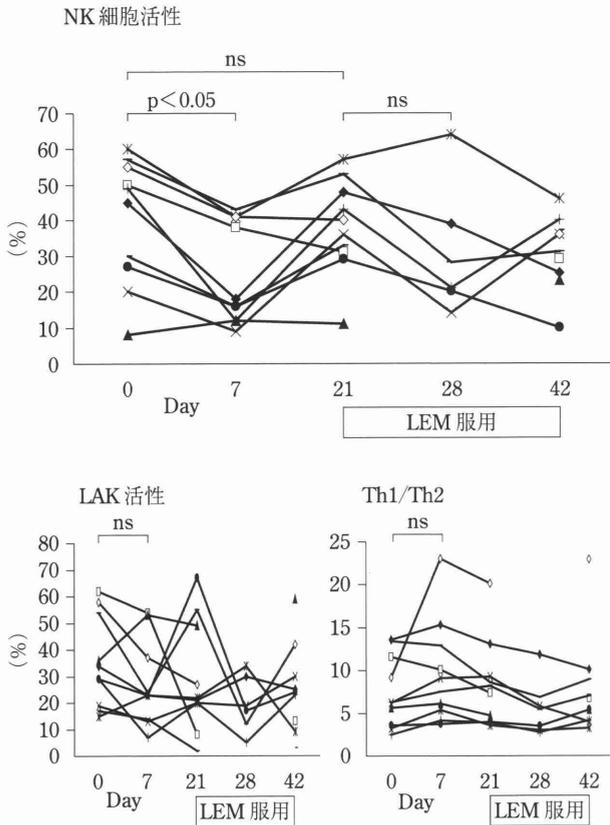


図 2 免疫パラメータの変動

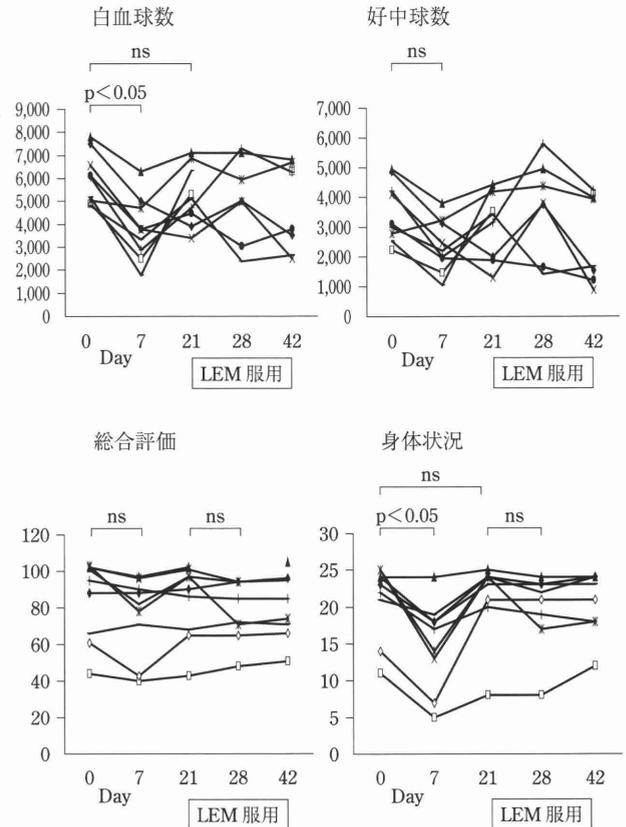


図 3 血球計数と QOL

化学療法で NK 活性や IL-2 産生能が低下し、Lentinan の併用でこれらを予防できると報告している。

biological response modifiers (BRM) 製剤としてキノコ類は広く用いられており、PSK (Krestin), Lentinan などは保険適用されている。Lentinan は胃癌における化学療法との併用で免疫能や QOL の改善が報告されている<sup>6)</sup>。LEM は、栄養補助食品として市販されており、マウスで抗腫瘍効果および免疫抑制効果が示されている<sup>7)</sup>。今回 LEM 併用で NK 細胞活性と QOL が改善されたことより、FEC 療法への LEM 併用の有用性が示唆されたが、内服期間が短かったこと、1 クール目と 2 クール目によるバイアスがかかった可能性があり、さらなる検討が必要と思われる。

本論文の要旨は第 26 回癌免疫外科研究会において発表された。

## 文 献

- 1) 江口研二, 栗原 稔, 下妻晃二郎・他: がん化学療法にお

ける QOL 調査票. *J Jpn Soc Cancer Ther* 28(8): 1140-1144, 1993.

- 2) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 352(9132): 930-942, 1998.
- 3) 日本乳癌学会・編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン (1) 薬物療法 2004 年版, 金原出版, 東京, 2004, pp55-56.
- 4) 小林里絵, 吉松和彦, 石橋敬一郎・他: 低用量 Leucovorin/5-FU 療法施行大腸癌患者における宿主免疫能の変動. *癌と化学療法* 31(11): 1783-1785, 2004.
- 5) 忠岡信彦, 青木照明, 平井勝也・他: 胃癌における化学療法の免疫学的機能に及ぼす影響—特にレンチナンの併用効果について—. *Biotherapy* 8(5): 778-781, 1994.
- 6) Nakano H: A multi-institutional prospective study of lentinan in advanced gastric cancer patients with unresectable and recurrent diseases: effect on prolongation of surgical and improvement of quality of life. *Hepato-gastroenterology* 46: 2662-2668, 1999.
- 7) 山崎寛生, 川西 貴, 松井 保・他: 実験的マウス肺転移モデル (B16F10) を用いた *Lentinus edodes mycelia* の抗腫瘍効果に関する検討. *Biotherapy* 17(5): 467-472, 2003.