

[総 説]

がん関連疲労に対する薬物療法

吉澤 一巳^{*1} 小藤あずさ^{*1,*2} 小茂田昌代^{*2}^{*1} 東京理科大学薬学部疾患薬理学研究室^{*2} 東京理科大学薬学部医療安全学研究室

(2013年11月3日受理)

【要旨】 痛覚などとともに身体の不具合を警告する役割を担う(感覚の一つである)疲労は、がん患者において最も頻度の高い症状であり、放射線療法や抗がん剤によるがん治療中の患者では特に多いといわれている。このがん関連疲労は、「がんまたはがん治療に関連したつらさを伴う持続的、主観的な疲労感または消耗感」と定義される。また、一般的な疲労は、睡眠や安静といった休息によって疲労感を軽減し回復することが可能であるが、がん関連疲労ではこうした回復能力が低下し、疲労が慢性化しやすいのが特徴であり、対処困難な症状の一つといっても過言ではない。そこで本稿では、これまで明らかとなっているがん関連疲労の発生要因と、疲労改善が期待される薬剤に関する知見について概説する。

キーワード：がん関連疲労, symptom cluster, 薬物療法

はじめに

疲労は、われわれが日常的に経験している感覚であり、発熱や痛みとともに、身体の内環境(恒常性)の乱れを知らせる三大アラーム機構の一つである。疲労は、非常に身近な問題であり、ストレス過多の現代社会に生きるわれわれにとっても大きな課題である。疲労の要因はさまざまであるが、一般的には「エネルギー不足が原因となって苦痛や種々の機能の低下が引き起こされる状態」と表現され、それ自身が患者に苦痛をもたらすほか、日常生活の遂行を妨げるなど、患者の生活の質(QOL)を大きく阻害する。また、がん関連疲労は、がん患者において発生頻度の高い症状であり、その頻度は評価の方法や調査対象によってばらつきがあるものの、化学療法や放射線療法に伴って生じるほか、進行がん患者では50%以上、長期生存者においても30%以上が有しているとされる。多くの観察研究では、不眠と疲労の関連が見いだされており、近年は痛み、不眠や抑うつ、疲労、集中力低下などを、共通の病態から生じる一群の症状としてとらえる「symptom cluster」という概念(図1)が提唱されるようになってきた¹⁾。しかしながら、疲労の緩和方法は確立されておらず、最も対処困難な症状の一つとなっている。そこで本稿では、これまで明らかとなっているがん関連疲労の発生要因と、疲労改善が期待される薬剤について概説する。

がん関連疲労の要因と特徴

疲労は、がん患者が経験する一般的な症状の一つであ

る。このがん関連疲労とは、「がんまたはがん治療に関連したつらさを伴う持続的、主観的な疲労感または消耗感」と定義される。がん関連疲労は現在の活動に比例せず、普段の生活を妨げるだけでなく、がん治療の継続にも影響を及ぼすものである。また、がん関連疲労は、身体的かつ精神的な側面をもつ多次元的な症状であり、がん治療のどの段階でも経験しうるものである。がん関連疲労の要因として、腫瘍そのもの、がん治療(化学療法、放射線療法および手術療法)、抑うつや不安、不眠、薬物、疼痛、嘔気・嘔吐、下痢、栄養不良、貧血、感染、電解質異常などが知られており、実際にはこれらの多くの因子が多次元的に影響しあって、疲労感が生じると考えられている²⁾。例えば、血液腫瘍患者は、重度の貧血によって疲労・倦怠感を感じることがある。また、疲労・倦怠感は、がん治療の副作用

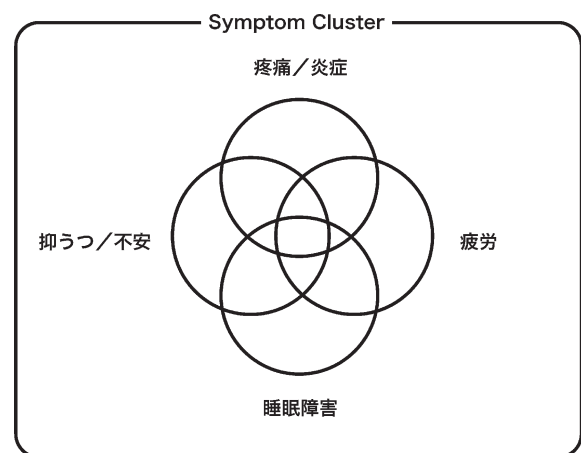


図1 Symptom clusterの模式図。がん患者は疼痛、抑うつ、疲労、睡眠障害といった症状が複合的に出現し、場合によってはそれぞれの症状を誘導するあるいは増悪する因子になることもある。

としても高頻度に出現することが知られており、例えば骨髄抑制に伴う貧血や嘔気・嘔吐、食欲不振による栄養障害が問題となるような抗がん剤³⁾は疲労・倦怠感が出現しやすい(表1)。日本における調査ではがん化学療法に伴う疲労・倦怠感⁴⁾は70%以上の患者に認められており(図2)、また米国での研究では、嘔気や脱毛とともに80%以上の患者に疲労・倦怠感が出現すると報告している⁴⁾。一方、放射線治療を受ける頭頸部がん、子宮がん、乳がんの患者を対象にした調査では、70%以上の患者に倦怠感が認められている⁵⁾。

がん関連疲労はさまざまな要因がからみ合った主観的な症状であり、アセスメントが難しい。そのため、患者の訴えを聞いてその程度を明らかにするとともに、スクリーニ

ングツールを用いて客観的に評価し、症状を過不足なく理解することが必要である。スクリーニングツールとしては、「ここ一週間の疲れやすさやだるさは、数字の0から10段階でいうとどれくらいでしょう」という単純な質問や、Cancer Fatigue Scale(国立がんセンター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発部作成)、Brief Fatigue Inventory⁶⁾などを用いて疲労の程度を評価する(図3)。症状が軽度で日常生活への支障がない場合は、一般的な対処法として、エネルギーの温存と気分転換が推奨されている⁷⁾。一方、中等度から重度の疲労により日常生活に困難を感じる患者に対しては、疲労の原因を探索し、必要に応じて、運動療法や睡眠障害に対する認知行動療法などの非

表1 疲労・倦怠感が出現しやすい抗がん剤の例(文献3より引用改変)

分類	一般名
植物アルカロイド	ビンクリスチン
	ビンノレルピン
	ノギテカン
	イリノテカン
	エトポシド
	パクリタキセル
抗腫瘍抗生物質	ドキシソルビシン
	エビルビシン
	ブレオマイシン
代謝拮抗薬	シタラピン
	ゲムシタピン
	フルオロウラシル
白金製剤	カペシタビン
	シスプラチン
	カルボプラチン
アルキル化剤	オキサリプラチン
	シクロホスファミド
	イホスファミド
その他	メルファラン
	トラスツマブ
	インターフェロン

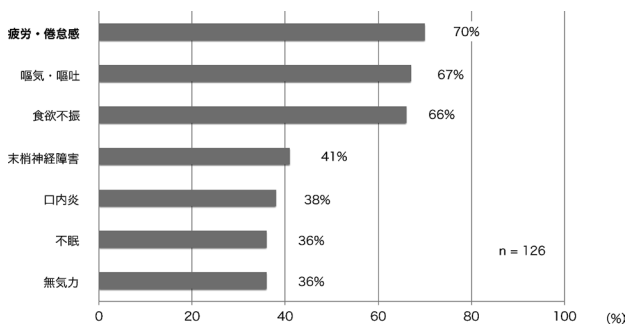
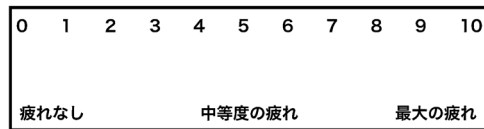


図2 抗がん剤による副作用に関する患者アンケート(がんサポート2007年1月号より引用改変)。抗がん剤治療に伴って感じる症状として、疲労・倦怠感と回答する患者が最も多く、嘔気・嘔吐、食欲不振が続き続く。

(a) Numerical Rating Scale (NRS)

「ここ一週間の疲れやすさは、数字の0から10段階でいうとどれくらいですか?」



(b) Brief Fatigue Inventory (BFI) 日本語版

図3 (a) Numerical Rating Scale (NRS) による疲労の評価。0から10段階で評価する数値的評価尺度。(b) Brief Fatigue Inventory (BFI) 日本語版(文献6)。9項目の質問に対して0から10の数値評価尺度の平均点を算出し、総合的疲労スコアとする。数値が1~3点は軽度、4~6点は中等度、7点以上は重度と評価される。

薬物療法や、以下に示す薬物療法を検討する⁷⁾。

薬物療法

1. 貧血改善薬（造血成長因子）

エリスロポエチンとダルベポエチンは、主に腎性貧血に対して使用される貧血改善薬であるが、がんおよびがん化学療法に伴う貧血に対してこれらの造血成長因子が貧血を是正する場合には、全身倦怠感・疲労の改善に有用であることが報告されている^{8,9)}。しかしながら、エリスロポエチンには血栓症のリスクを高めることや、貧血補正のためエリスロポエチン製剤の投与を受けているがん患者において生存期間が短縮することが報告されていることから、その使用については否定的な見解が示されている¹⁰⁾。

2. 中枢刺激薬

不眠や日中の過剰な眠気などの睡眠障害は、がん患者にはよくみられる症状であり、このような睡眠障害もがん関連疲労の要因の一つとなる。メチルフェニデートやモダフィニルなどの中枢刺激薬を用いた薬物療法は、多発硬化症¹¹⁾やHIV感染症¹²⁾患者の覚醒状態を強め、疲労を減弱させることが明らかになっており、がん関連疲労にも有効であることが報告されている^{13,14)}。また、メチルフェニデートは、オピオイド鎮痛薬による眠気の改善に有効であることが示唆されており¹⁵⁾、緩和医療領域における中枢刺激薬の有用性が期待されている。しかしながら、これら中枢刺激薬には、乱用や精神依存性などの覚醒剤特有の問題が少なからず存在するため、日本では厳しく規制されており、常に使用できるものとは限らない。

3. 抗うつ薬

疲労と抑うつは併存し、重なりあう症状として深く関連していることは、よく知られている¹⁶⁾。しかしながら、がん患者に対するセルトラリンやパロキセチンといった選択的セロトニン再取込阻害薬（SSRI）に関する無作為化比較試験では、抑うつ症状の改善は認められたものの、疲労の改善効果は得られなかった^{16,17)}。一方、がん患者を対象としたbupropionに関する小規模な非盲検化試験では、中等から重度の抑うつを合併した群と非抑うつ群の両群において、疲労と抑うつ症状の改善効果が認められている¹⁸⁾。Bupropionは現在、本邦では承認されていないものの、欧米では抗うつ薬あるいは禁煙補助薬として使用されている薬剤で、既存の抗うつ薬とは異なり、ノルアドレナリンおよびドパミン再取込阻害作用を示す。この作用機序は、メチルフェニデートやモダフィニルといった中枢刺激薬とも類似していることから、SSRIでは認められなかった疲労の改善作用が、bupropionでは認められたものと推察される。

4. サプリメント類（マルチビタミン、L-カルニチン、エイコサペンタエン酸）

あわただしい現代社会において、疲労は身近な問題の一つであり、疲労回復を目的としたサプリメント類は多数存在する。しかしながら、乳がん患者を対象にしたマルチビタミン類の疲労に対する有用性を検討した無作為化二重盲検交差比較試験では、マルチビタミンの投与による明らかな変化は認められていない¹⁹⁾。また、カルニチン欠乏を認めたがん患者の疲労および抑うつに対するカルニチンの効果を検討した二重盲検試験でも、L-カルニチン摂取によるがん関連疲労の改善は認められなかった²⁰⁾。一方、魚油に多く含まれる ω -3-系脂肪酸のエイコサペンタエン酸（EPA）は古くから、抗炎症作用や心血管保護作用を有し、種々の炎症性疾患を改善することが知られている。近年、EPAの代謝物であるレゾルビンE1（RvE1）が、炎症収束性メディエーターとして、好中球遊走の阻害や炎症性サイトカインの抑制などの活性を有することが明らかにされている²¹⁾。炎症と疲労には密接な関係があり²²⁾、感冒などの消耗性疾患時に感じる疲労はその一つである。興味深いことに、乳がん患者を対象に行ったアンケート調査にもとづき、炎症と疲労、炎症と ω -3-系脂肪酸の摂取量ならびに ω -3-系脂肪酸の摂取量と疲労との相関性を分析した報告によると、炎症マーカーであるC反応性蛋白（CRP）の高い患者は疲労の程度も高い傾向にあり、さらには ω -3-系脂肪酸を普段から多く摂取している患者ほど、CRPおよび身体的疲労の程度が低値を示すことが明らかとなっている²²⁾。

5. 漢方薬（補剤）

がん悪液質による食欲不振、がん化学療法の副作用による食欲低下、長期治療による全身倦怠感・疲労、気力の低下などの状態は「気虚」と呼ばれ、補気剤が適応となる。その代表例が補中益気湯であり、免疫機能改善作用や栄養状態改善作用、生体防御修復作用を有するとされている。作用機序に関するエビデンスは不十分であるものの、がん患者を対象とした臨床報告において、補中益気湯の疲労改善作用が認められている²³⁾。

一方、消耗性疾患や周術期の出血に伴う貧血、がん化学療法や放射線療法に伴う骨髄抑制、栄養不良による貧血などの状態は「血虚」と呼ばれ、十全大補湯および人参養栄湯がその適応となる。十全大補湯は、補中益気湯や人参養栄湯とともに三大補剤と呼ばれる漢方薬であり、特に気虚と血虚の両方が存在する「気血虚」に対して選択される。構成生薬の薬理作用としては、桂皮、川芎、当歸にtumor necrosis factor（TNF）活性増強作用が、当歸と茯苓には免疫賦活作用が、黄耆に免疫調整作用があるとされている²⁴⁾。また、十全大補湯には多能性造血幹細胞の活性促進作用があることが明らかとなっており²⁵⁾、最近では、抗が

ん剤による骨髄抑制に対する改善作用が基礎研究成果として報告されている²⁶⁾。さらには、胃がん術後のユーエフティー内服患者を対象とした無作為化比較試験において、十全大補湯が食欲不振や疲労・倦怠感などの自覚症状を改善したという報告²⁷⁾や、消化器がん患者を対象とした無作為化比較試験において抗がん剤による骨髄抑制（白血球減少）を軽減したとの報告²⁸⁾がなされており、臨床における有用性も蓄積されつつある。人参養栄湯も十全大補湯と同様に、「気血虚」に対して用いられる補剤であり、テガフル投与患者を対象とした臨床試験において、疲労・倦怠感の改善が認められたという報告がある²⁹⁾。

6. その他

〈ステロイド〉

ステロイドは、がんの終末期患者（例えばがん悪液質）における全身倦怠感・疲労に対して有用とされてきた³⁰⁾。がん悪液質とは、体液や電解質の欠乏または不均衡、蛋白質の欠乏、有害な老廃物の蓄積などによる食欲不振、食物の消化吸収不良、蓄えられた体力の激しい消耗などから著しい栄養不良になり、やせて衰弱した状態をさす。このよ

うな終末期がん患者を対象とした無作為二重盲検試験において、メチルプレドニゾロンは食欲や日常活動性を改善させたと報告している³⁰⁾。しかしながら、ステロイドには、易感染性、胃腸障害、血糖上昇など多くの副作用の問題があるため、患者の病態や症状の程度を見きわめながら選択する必要がある。

〈ドネペジル〉

疲労には自律神経の機能障害が関連し、その自律神経系の機能を担う主な神経伝達物質は、アセチルコリンとノルアドレナリンである。このような背景から、認知症治療薬として用いられている選択的アセチルコリンエステラーゼ阻害薬ドネペジルを用いた検討が行われている。ドネペジルは、オピオイド鎮痛薬による眠気に対して中等度有効であったことが、前後比較研究で示唆されている³¹⁾。しかしながら、同じ研究グループによる疲労に関する研究では、ドネペジルとプラセボの間には有意な疲労の改善効果を認めなかった³²⁾。

表2 がん関連疲労に対する薬物療法の例

分類	薬剤 (用量/期間)	有用性	出典
貧血改善薬	ダルベポエチン アルファ 150 ~ 300 μg/26 週間 (2 週ごと)	貧血 (Hb 値, MDASI-anemia) : 改善 疲労 (FACT-F, MDASI-fatigue) : 改善	Gabrilove et al, 2007
中枢刺激薬 中枢刺激薬	メチルフェニデート 10 mg/2 週間	身体症状 (ESAS) : 抑うつを改善 疲労 (VAS, PFS) : 改善	Kerr et al, 2012
	モダフィニル 100 ~ 200 mg/4 週間	QOL (FACT-BR) : 改善 抑うつ (HADS) : 改善 疲労 (BFI) : 改善	Blackhall et al, 2009
抗うつ薬	パロキセチン 20 mg/8 週間	抑うつ (CES-D) : 改善せず 疲労 (MAF) : 改善せず	Morrow et al, 2003
	セルトラリン 50 mg/8 週間	抑うつ (CES-D) : 改善せず 不安 (HADS-A) : 改善せず 疲労 (FACT-F) : 改善せず	Stockler et al, 2007
	Bupropion 100 ~ 300 mg/4 週間	抑うつ (HDRS) : 改善 疲労 (BFI) : 改善	Moss et al, 2005
サプリメント類	マルチビタミン 不明 / 放射線療法期間中	QOL (EORTC QLQC-30) : 改善せず 疲労 (CFQ) : 改善せず	de Souza et al, 2007
	L-カルニチン 0.5 ~ 2 g/2 週間	認知機能 (MMSE) : 影響なし 身体機能 (KPS) : 影響なし 疲労 (FACT-An) : 改善せず	Cruciani et al, 2009
漢方薬	補中益気湯 7.5 g/2 週間	疲労 (VAS, FACT-F) : 改善	Jeong et al, 2010
ステロイド	メチルプレドニゾロン 32 mg/2 週間	食欲不振 : 改善 日常活動性 : 改善	Bruera et al, 1985
認知症治療薬	ドネペジル 5 mg/2 週間	疲労 (FACIT-F) : 改善せず	Bruera et al, 2007

BFI = Brief Fatigue Inventory, CES-D = Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CFQ = Chalder Fatigue Questionnaire, EORTC QLQC-30 = European Oncology Society 30-item Quality of Life Questionnaire, ESAS = Edmonton Symptom Assessment System, FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACT-An = Functional Assessment of Cancer Therapy, Anemia Subscale, FACT-BR = Functional Assessment of Cancer Therapy, Therapy-Brain Subscale, FACT-F = Functional Assessment of Cancer Therapy, Fatigue Subscale, HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale, Anxiety Subscale, HDRS = Hamilton Rating Scale for Depression, KPS = Karnofsky Performance Scale, MAF = Multidimensional Assessment of Fatigue, MDASI = M. D. Anderson Symptom Inventory, MMSE = Mini-Mental State Examination, PFS = Piper Fatigue Scale, VAS = Visual Analog Scale.

おわりに

がん関連疲労は、がん患者が呈する最も頻度の高い症状の一つであり、疼痛、不安・抑うつ、睡眠障害など、さまざまな症状との関連が認められる。がん悪液質患者を対象とした調査において、疼痛、抑うつおよび疲労の3つの症状のいずれかを呈する患者の割合より、3つの症状のすべてを呈する患者の割合のほうが多く、これらの症状群 (symptom cluster) が、がん患者の全身状態の悪化の原因となることが報告されている³³⁾。したがって、疼痛や抑うつだけでなく、疲労を軽減させることも重要な課題であり、患者のQOLの向上をめざした全人的医療が求められている。そこで本稿では、がん関連疲労に着目し、その要因と薬物療法を中心に概説した。しかしながら、上述のとおり、がん関連疲労に対する決定的な治療薬 (対策薬) があるわけではない (表2)。そのため患者の病態や疲労の原因を見極め、個々の薬剤が有する薬理学的なプロファイルを正確に理解したうえで適切な対策薬を導き出す必要がある。

疲労を感じているのは脳であり、近年、この中枢性疲労の原因物質が transforming growth factor (TGF)- β 3 であることが明らかとなった³⁴⁾。この TGF- β 3 は免疫抑制サイトカインの一つで、ストレスとの関係も知られており、ストレスがたまると疲労感が強くなることもよく合致する。また、細胞膜の TGF- β 受容体は、Type 1 (T β RI) および Type 2 (T β RII) からなるヘテロダイマーであり、TGF- β が受容体に結合することで T β RI のキナーゼ活性が誘導され、転写因子である Smad2/3 がリン酸化されて核内に移行することによりシグナルが伝達される³⁵⁾。こうした TGF- β シグナルは細胞のさまざまな機能を調整しており、その破綻が、がんの発生・転移の原因となることが知られている³⁶⁾。今後、TGF- β をターゲットとしたがん治療や、TGF- β 3 ががん関連疲労のバイオマーカーとなりうるかどうかについての、さらなる研究に期待したい。

文 献

- 1) Thornton LM, Andersen BL, and Blakely WP. The pain, depression, and fatigue symptom cluster in advanced breast cancer: Covariation with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system. *Health Psychol.* 2010; 29: 333-337.
- 2) Tavo M, Milan I, and Tirelli U. Cancer-related fatigue (review). *Int. J. Oncol.* 2002; 21: 1093-1099.
- 3) Iop A, Manfredi AM, and Bonura S. Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: An analysis of published studies. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 712-720.
- 4) Love RR, Leventhal H, Easterling DV, et al. Side effects and emotional distress during cancer chemotherapy. *Cancer* 1989; 63: 604-612.
- 5) 神里みどり. 放射線治療中の癌患者の倦怠感に関する研究. *日がん看会誌* 1999; 13: 48-59.

- 6) Okuyama T, Wang XS, Akechi T, et al. Validation study of the Japanese version of the brief fatigue inventory. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 25: 106-117.
- 7) Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, et al. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003; 362: 640-650.
- 8) Carroll JK, Kohli S, Mustian KM, et al. Pharmacologic treatment of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; *Suppl* 1: 43-51.
- 9) Gabilove JL, Perez EA, Tomita DK, et al. Assessing symptom burden using the M. D. Anderson symptom inventory in patients with chemotherapy-induced anemia: Results of a multicenter, open-label study (SURPASS) of patients treated with darbepoetin-alpha at a dose of 200 microg every 2 weeks. *Cancer* 2007; 110: 1629-1640.
- 10) Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 7: CD006704.
- 11) Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, et al. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: A two centre phase 2 study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 179-183.
- 12) Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 411-420.
- 13) Kerr CW, Drake J, Milch RA, et al. Effects of methylphenidate on fatigue and depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pain Symptom Manage.* 2012; 43: 68-77.
- 14) Blackhall L, Petroni G, Shu J, et al. A pilot study evaluating the safety and efficacy of modafinil for cancer-related fatigue. *J. Palliat. Med.* 2009; 12: 433-439.
- 15) McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: A systematic review. *J. Pain* 2003; 4: 231-256.
- 16) Stockler MR, O'Connell R, Nowak AK, et al. Effect of sertraline on symptoms and survival in patients with advanced cancer, but without major depression: A placebo-controlled double-blind randomised trial. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 603-612.
- 17) Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: A randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4635-4641.
- 18) Moss EL, Simpson JS, Pelletier G, et al. An open-label study of the effects of bupropion SR on fatigue, depression and quality of life of mixed-site cancer patients and their partners. *Psychooncology* 2006; 15: 259-267.
- 19) de Souza Fêde AB, Bensi CG, Truffelli DC, et al. Multivitamins do not improve radiation therapy-related fatigue: Results of a double-blind randomized crossover trial. *Am. J. Clin. Oncol.* 2007; 30: 432-436.
- 20) Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, et al. L-Carnitine supplementation in patients with advanced cancer and carnitine deficiency: A double-blind, placebo-controlled study. *J. Pain Symptom Manage.* 2009; 37: 622-631.
- 21) Arita M, Bianchini F, Aliberti J, et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 713-722.
- 22) Alfano CM, Imayama I, Neuhouse ML, et al. Fatigue, inflammation, and ω -3 and ω -6 fatty acid intake among breast

- cancer survivors. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1280-1287.
- 23) Jeong JS, Ryu BH, Kim JS, et al. Bojungikki-tang for cancer-related fatigue: A pilot randomized clinical trial. *Integr. Cancer Ther.* 2010; 9: 331-338.
- 24) Saiki I. A Kampo medicine "Juzen-taiho-to"—Prevention of malignant progression and metastasis of tumor cells and the mechanism of action. *Biol. Pharm. Bull.* 2000; 23: 677-688.
- 25) Hisha H, Yamada H, Sakurai MH, et al. Isolation and identification of hematopoietic stem cell-stimulating substances from Kampo (Japanese herbal) medicine, Juzen-taiho-to. *Blood* 1997; 90: 1022-1030.
- 26) Ogawa K, Omatsu T, Matsumoto C, et al. Protective effect of the Japanese traditional medicine juzentaihoto on myelosuppression induced by the anticancer drug TS-1 and identification of a potential biomarker of this effect. *BMC Complement Altern. Med.* 2012; 12: 118 doi:10.1186/1472-6882-12-118.
- 27) 今野弘之, 丸尾祐司, 馬場正三, 他. 胃癌術後補助化学療法における十全大補湯併用による免疫能改善効果. *Biotherapy* 1997; 11: 193-197.
- 28) 鈴木眞一, 阿部力哉, 野水 整, 他. 癌化学療法患者における十全大補湯 (TJ-48) の白血球減少症に及ぼす効果の検討. *Prog. Med.* 1995; 15: 1968-1971.
- 29) 大原 毅, 恩田昌彦, 二川俊二, 他. 補中益気湯, 人參養榮湯のテガフルとの併用療法に関する有用性の検討. *薬理と治療* 1993; 21: 4423-4434.
- 30) Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: A prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat. Rep.* 1985; 69: 751-754.
- 31) Bruera E, Strasser F, Shen L, et al. The effect of donepezil on sedation and other symptoms in patients receiving opioids for cancer pain: A pilot study. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 26: 1049-1054.
- 32) Bruera E, El Osta B, Valero V, et al. Donepezil for cancer fatigue: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3475-3481.
- 33) Laird BJ, Scott AC, Colvin LA, et al. Pain, depression, and fatigue as a symptom cluster in advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage.* 2011; 42: 1-11.
- 34) Inoue K, Yamazaki H, Manabe Y, et al. Transforming growth factor-beta activated during exercise in brain depresses spontaneous motor activity of animals. Relevance to central fatigue. *Brain Res.* 1999; 846: 145-153.
- 35) Shi Y and Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700.
- 36) Wakefield LM and Hill CS. Beyond TGFβ: Roles of other TGFβ superfamily members in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2013; 13: 328-341.

Management of Cancer-Related Fatigue

Kazumi YOSHIZAWA^{*1}, Azusa KOTO^{*1,*2}, and Masayo KOMODA^{*2}

^{*1}Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science,

^{*2}Department of Medical Safety, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science,
2641 Yamazaki, Noda, Chiba 278-8510, Japan

Abstract: Fatigue is the most prevalent symptom of individuals with cancer who receive radiation therapy, cytotoxic chemotherapy, or biological response modifiers. The following is the definition of cancer-related fatigue: a common, persistent, and subjective sense of tiredness related to cancer or to treatment for cancer that interferes with usual functioning. This fatigue differs from the fatigue of everyday life, which usually is temporary and is relieved by rest. In this article, we focus on the characteristics and clinical management of cancer-related fatigue.

Key words: cancer-related fatigue, symptom cluster, pharmacotherapy