

# 黃耆多醣注射劑用於癌因性疲憊之相關研究

楊尚恩 蘇連益

## 一、前言

癌因性疲憊 (Cancer-related fatigue, CRF) 是癌症治療過程的常見症狀<sup>1</sup>，其發生並不限於特定癌別、藥物治療或疾病階段，為一種長時間感到難以遏抑的精疲力竭之主觀感受，導致病人體力降低、執行力下降、喪失對事物的興趣等，顯著降低

病人生活品質。臨床上，病人常因未意識到癌因性疲憊可透過醫療介入改善而很少主動提及疲憊症狀，導致癌因性疲憊常被忽略。本文將回顧癌因性疲憊相關治療，並針對黃耆多醣注射劑用於癌因性疲憊之相關研究，進行深入探討。

## 二、癌因性疲憊定義、診斷與評估

癌因性疲憊為一種與癌症或其治療相關，和近期活動量不成正比的疲憊感，且該疲憊感具有持續、令人不適的主觀感受，足以干擾正常生活<sup>2</sup>。癌因性疲憊 (Cancer-related fatigue) 與疲憊 (fatigue) 最大的差別在於：疲憊可透過睡眠和休息來緩解疲倦感，然而癌因性疲憊因精疲力竭程度高、持續時間較長，無法透過睡眠和休息緩解或改善疲倦感。

根據第10版國際疾病分類 (ICD-10)，診斷癌因性疲憊需符合診斷標準中至少六項 (表一)<sup>3</sup>。疲憊評估方面，台灣最常用的量表是台灣版簡明疲憊量表 (Brief Fatigue Inventory-Taiwan Form, BFI-T) (表二)<sup>4</sup>，可幫助醫護人員了解病人的疲憊程度。在癌因性疲憊整體評估部分，現行NCCN指引建議需評估的層面包含<sup>5</sup>：

- (1) 目前的癌症診斷及分期
- (2) 目前的癌症治療內容

(3) 身體各系統之檢查和評估

(4) 疲憊綜合評估：何時開始、型態、持續時間、隨時間的改變、導因或緩解因素、以及對生活功能的影響程度

(5) 社會支持程度以及是否有照護者協助

(6) 評估可處理的相關導因，如：

- 抗癌治療或止痛 / 鎮靜藥物的影響
- 疼痛
- 貧血
- 情緒困擾 (如憂鬱、焦慮、壓力等)
- 體能下降
- 睡眠困擾
- 營養失調
- 其他共病症 (如感染、心肺肝腎疾病、代謝失調、內分泌失調等)

以上評估內容，可幫助醫療人員全面了解病人的疲勞狀況，並有助於決定後續的追蹤和治療方針。

表一、ICD-10 criteria for cancer-related fatigue<sup>3</sup>

Six (or more) of the following symptoms have been present every day or nearly every day during the same two-week period in the past month, and at least one of the symptoms is (A1) significant fatigue.	
A1.	Significant fatigue, diminished energy, or increased need to rest, disproportionate to any recent change in activity level
A2.	Complaints of generalized weakness or limb heaviness
A3.	Diminished concentration or attention
A4.	Decreased motivation or interest to engage in usual activities
A5.	Insomnia or hypersomnia
A6.	Experience of sleep as unrefreshing or nonrestorative
A7.	Perceived need to struggle to overcome inactivity
A8.	Marked emotional reactivity (eg, sadness, frustration, or irritability) to feeling fatigued
A9.	Difficulty completing daily tasks attributed to feeling fatigued
A10.	Perceived problems with short-term memory
A11.	Postexertional malaise lasting several hours
B.	The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning
C.	There is evidence from the history, physical examination, or laboratory findings that the symptoms are a consequence of cancer or cancer therapy
D.	The symptoms are not primarily a consequence of comorbid psychiatric disorders such as major depression, somatization disorder, somatoform disorder, or delirium

表二、台灣版簡短疲勞評估問卷<sup>4</sup>

我們大多數人在一生中會有感到非常疲倦或疲勞的時候。您在過去一星期內您有沒有感受到異常疲倦或疲勞? 有 <input type="checkbox"/> 沒有 <input type="checkbox"/>	
1	請為您的疲勞作評估，圈出一個最合適的數字以表示您現在的疲勞程度 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 沒有疲勞 <span style="float: right;">您能想像疲勞的最差程度</span>
2	請為您的疲勞作評估，圈出一個最合適的數字以表示您過去24小時內疲勞的一般程度 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 沒有疲勞 <span style="float: right;">您能想像疲勞的最差程度</span>
3	請為您的疲勞作評估，圈出一個最合適的數字以表示您過去24小時內疲勞的最差程度 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 沒有疲勞 <span style="float: right;">您能想像疲勞的最差程度</span>

表二、台灣版簡短疲勞評估問卷(續)<sup>4</sup>

我們大多數人在一生中會感到非常疲倦或疲勞的時候。您在過去一星期內您有沒有感受到異常疲倦或疲勞? 有 <input type="checkbox"/> 沒有 <input type="checkbox"/>	
4	<p>請於每項圈出一個數字，以表示在過去24小時內疲勞如何妨礙您以下各方面:</p> <p>A. 一般活動 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 沒有妨礙 完全受到妨礙</p> <p>A. 情緒 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 沒有妨礙 完全受到妨礙</p> <p>C. 行走能力 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 沒有妨礙 完全受到妨礙</p> <p>D. 正常工作(包括外出工作及日常家務) 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 沒有妨礙 完全受到妨礙</p> <p>E. 與他人的關係 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 沒有妨礙 完全受到妨礙</p> <p>F. 生活享受 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 沒有妨礙 完全受到妨礙</p>
<p>評分方式: 將9題的分數加總後取平均值</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0分：完全都沒有疲累的感覺</li> <li>● 1-3分：有一點累 (大部份時間都不累，但偶爾會感到一點累)</li> <li>● 4-6分：普通累，可忍受 (約一半的時間都覺得累)</li> <li>● 7-9分：相當累 (大部份時間都覺得累)</li> <li>● 10分：非常累 (無時無刻都覺得很累)</li> </ul>	

### 三、癌因性疲憊治療概論

使用藥物治療癌因性疲憊前，應先改善與疲憊症有關的潛在可逆性因子，例如貧血、疼痛、失眠、化療藥物產生的副作用等，此外可以透過營養、運動、瑜珈、認知行為治療、能量保存策略等非藥物治療多管齊下來改善疲憊程度，並指導病人與家屬如何觀察疲憊症狀，提高病人的自我覺察，找到適合自己的生活適應節奏。癌因性疲憊雖有許多病理機轉被廣為探討，例如發炎前細胞素 (pro-inflammatory

cytokine) 分泌異常、下視丘-腦下腺-腎上腺皮質軸 (HPA axis) 失調、生理時鐘去同步化 (desynchronization)、骨骼肌消耗等因素，但真正機轉仍然不明。臨床上常用於癌因性疲憊治療的中藥、西藥包含中樞神經性興奮劑 (methylphenidate, dexamethylphenidate, or modafinil)、類固醇 (dexamethasone)、黃耆多醣注射劑、蔘類 (包含亞洲蔘Panax ginseng 與西洋蔘Panax quinquefolius)，但台灣只有黃耆多醣注射劑

是唯一取得衛福部核可用於癌因性疲憊的藥品，台灣癌因性疲憊症之臨床治療指引亦建議黃耆多醣注射劑有初步臨床試驗顯

示可改善中重度癌因性疲憊症 (Level IA, Grade A)<sup>6</sup>。以下將針對黃耆多醣注射劑進行實證探討。

#### 四、黃耆多醣注射劑相關研究

台灣核可之黃耆多醣注射劑為PG2 Injection (簡稱PG2)，商品名為懷特血寶，主成分為黃耆多醣 (polysaccharides of astragalus membranaceus) 萃取物，署核適應症為「適用於癌症末期因疾病進展所導致中重度疲勞症狀之改善」，常用劑量為500 mg IVD TIW for 2~4 weeks。臨床前研究顯示PG2可促進人類週邊血液單核細胞釋放顆粒性白血球與造血幹細胞的相關生長因子<sup>7</sup>，亦可提高PTPN11和NFkB2基因表現進而影響血球和免疫細胞增生，促進巨噬細胞生成IL - 1 $\beta$ 和IL - 6調節發炎反應<sup>8</sup>。上述研究結果顯示，PG2可能對造成癌因性疲憊的機轉 (例如發炎、造血失調等) 具有調節效果。PG2療效相關的隨機對照研究共有2篇 (Chen et al 2012, Wang et al 2019)，以下將針對此兩篇隨機對照研究進行探討。

Chen等人<sup>7</sup>於2012年發表一篇隨機分派試驗，目的為評估PG2在接受安寧治療且有癌因性疲憊的癌症晚期病人之療效。研究收納條件為BFI-T  $\geq$  4分，共收納90位病人以1:1的方式隨機分派為PG2組 (500 mg IVD TIW) 和安慰劑組 (Normal saline)。試驗主要分2階段，第1階段為4週的盲性期，接續的第2階段為4週開放作業期，自第4週後安慰劑組的病人全部改為接受PG2治療，而原PG2組仍持續治療。研究主要療效指標為介入結束後具疲憊改善療效反應 (fatigue

improvement response rate, FIRR) 的受試者比例，其定義為介入後BFI-T分數有10%以上的改善，主要研究結果如下：

(1) 第1階段 (第4週) 盲性期結束時，PG2組 (35人) 比安慰劑組 (30人) 在FIRR有較高的趨勢 (60% [21/35人] vs 40% [12/30人])，但沒有達到統計上顯著差異 ( $p = 0.108$ )。PG2組改善10%以上的21人中，有15位改善20%；安慰劑組改善10%以上的12人中，有10位改善20%以上。

(2) 第2階段 (第8週) 開放作業期結束時，第8週改接受PG2的安慰劑組 (27人) 顯著比第4週仍只是接受的安慰劑組 (30人)，有較高的FIRR比率 (66.7% vs 40%,  $p = 0.02$ )。原本35位病人中21位達到治療反應的PG2組，將近82%的病人持續在第2階段仍有治療反應，而在第1階段沒有反應的14位病人，有71%在第2階段達到治療反應；第8週 (31人) PG2組的FIRR比率為58.6%。

(3) PG2組和安慰劑組在不良事件、嚴重不良事件發生數上大致相當。與PG2相關的常見不良事件有紅疹、濕疹、搔癢。

Chen等人的研究結果顯示，PG2對於接受安寧治療且有癌因性疲憊的癌症晚期病人，具改善癌因性疲憊的傾向且無顯著的副作用。

Wang等人<sup>9</sup>於2019年發表之隨機分派研究目的在評估高劑量 (500 mg / dose) 與低

劑量 (250 mg / dose) PG2用於癌症相關疲勞的療效與安全性，並找尋治療反應預測因子。試驗共給予兩個治療週期，一個治療週期為四週，每週施打三劑。納入條件為接受安寧緩和治療且BFI-T  $\geq$  4 分的癌症晚期病人，並排除日常體能狀態KPS量表 (Karnofsky performance status) 低於30分者。主要療效指標為第一個治療週期結束後具疲憊改善療效反應的受試者比例 (fatigue improvement response rate, FIRR)，其定義為介入後BFI-T分數有10%以上的改善，研究結果如下：

(1) 共有310名受試者接受隨機分派，214名 (69%) 受試者完成基期評估並納入治療意向分析。兩組基期KPS中位數為70分，基期BFI-T中位數為6.6~6.9。

(2) 主要療效指標顯示，高劑量組 (111名) 與低劑量組 (103名) 的FIRR分別為65.77%和65.05% (95% CI: -0.12 to 0.13)，未達統計顯著差異。根據多變量分析，病人的體能狀況 (KPS) 與治療反應具有正相關。由於該研究納入不同癌別受試者，進一步針對受試者人數至少20人的癌別進行分析，其中乳癌對PG2治療反應最佳。

(3) PG2組和安慰劑組在不良事件、嚴重不良事件發生數上大致相當。與PG2 相關的常見不良事件有皮疹、發熱、寒顫等。

Wang等人的研究結果顯示，PG2高劑量與低劑量具有相似的療效反應，且在體能狀況較好或乳癌的病人，具有較佳療效反應傾向。

## 五、總結

PG2是台灣研發製造第一個用於癌因性疲憊的處方藥，相關臨床研究顯示黃耆多醣對癌因性疲憊具改善傾向，然因其高單價且與安慰劑比較並未達顯著差異，健保尚未納入給付。PG2後續研究顯示在特定族群 (體能狀況佳或乳癌) 有較佳的療效，考

量癌因性疲憊在台灣除了PG2有取得許可證外，目前仍屬於無藥可治之疾病 (unmet medical needs)，因此對於PG2具有較佳療效的族群，在經濟可負擔之下，PG2不失為一個可嘗試的治療選擇。

## 六、參考資料

1. Henry, D.H., et al., Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer*, 2008. 16(7): p. 791-801.
2. Bower, J.E., et al., Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol*, 2014. 32(17): p. 1840-50.
3. WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research. [cited 2020 7/28]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37108>.
4. 張愛萍, 發展台灣版簡明疲憊量表(BFI-Taiwan Form)與台灣版安德森症狀量表(MDASI-Taiwan Form)及信效度檢測, in 護理學研究所. 2003, 臺北醫學大學. p. 1-180.
5. Network, N.C.C. Cancer-Related Fatigue(Ver2). July 20, 2020]; Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/fatigue.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf).
6. 台灣癌症安寧緩和醫學會, 癌因性疲憊症之臨床治療指引. 2017.
7. Chen, H.W., et al., A novel infusible botanically-derived drug, PG2, for cancer-related fatigue: a phase II double-blind, randomized placebo-controlled study. *Clin Invest Med*, 2012. 35(1): p. E1-11.
8. Kuo, Y.L., et al., Gene Expression Profiling and Pathway Network Analysis Predicts a Novel Antitumor Function for a Botanical-Derived Drug, PG2. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015. 2015: p. 917345.
9. Wang, C.H., et al., Karnofsky Performance Status as A Predictive Factor for Cancer-Related Fatigue Treatment with Astragalus Polysaccharides (PG2) Injection-A Double Blind, Multi-Center, Randomized Phase IV Study. *Cancers (Basel)*, 2019. 11(2).