メシル酸イマチニブの副作用である下痢に 半夏瀉心湯が有効であった一例

地野 充時^a 関矢 信康^a 大野 賢二^a
平崎 能郎^b 林 克美^a 笠原 裕司^a
喜多 敏明^c 並木 隆雄^a 寺澤 捷年^b

a 千葉大学大学院医学研究院先端和漢診療学講座, 千葉, 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1
b 千葉大学大学院医学研究院和漢診療学講座, 千葉, 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1
c 千葉大学環境健康フィールド科学センター, 千葉, 〒277-0822 柏市柏の葉6-2-1

One Case of Imatinib Mesylate-Associated Diarrhea Successfully Treated with HANGESHASHINTO

Atsushi CHINO^a Nobuyasu SEKIYA^a Kenji OHNO^a
Yoshiro HIRASAKI^b Katsumi HAYASHI^a Yuji KASAHARA^a
Toshiaki KITA^c Takao NAMIKI^a Katsutoshi TERASAWA^b

a Department of Frontier Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan
b Department of Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan
c Center for Environment, Health and Field Science, Chiba University, 6-2-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-0822, Japan

Abstract

Imatinib mesylate, a specific inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase, has been mainly used for the management of chronic myeloid leukemia (CML). Common side effects of imatinib include hematologic toxicity, liver dysfunction, edema, fluid retention, gastrointestinal symptoms, and skin rashes among others. We experienced a patient with imatinib-associated diarrhea, who was successfully treated with hangeshashinto. The patient was 61 year-old female, who first consulted our clinic in June, 2005. Her complaint was frequent diarrhea (4 or 5 times a day) which occurred after the introduction of imatinib. Four weeks after hangeshashinto was administered, her bowel movement improved from watery diarrhea to loose stool twice a day. Eight weeks later, her symptom disappeared. It is generally accepted that imatinib should be administered continuously to obtain a complete clinical remission of CML. From the viewpoint of eastern and western medicine integration, it is significant that a Kampo medicine contributed to continuous therapy with imatinib.

Key words : hangeshashinto, imatinib mesylate, chronic myeloid leukemia, diarrhea, eastern and western medicine integration

要旨

慢性骨髄性白血病の治療においては、BCR/ABL チロシンキナーゼ阻害剤であるメシル酸イマチニブが第一選択薬として用いられている。同剤の副作用として、血液毒性、肝障害、浮腫・体液貯留、消化器症状、皮膚症状などが知られている。今回、副作用の一つである下痢に対し、半夏瀉心湯が有効であった症例を経験した。症例は61歳女性。2004年4月、慢性骨髄性白血病と診断。メシル酸イマチニブによる治療により同年10月には寛解し、その後、メシル酸イマチニブ400mgを服用していた。治療開始後、1日4-5回の下痢が続いているため、2005年6月当科初診。半夏瀉心湯服用により4週間後には、1日2回の軟便となり、8週間後には普通便となった。メシル酸イマチニブは、慢性骨髄性白血病寛解維持のために継続的に服用することが望ましいとされている薬剤である。漢方薬を併用することで治療が継続可能となったことは、東西医学の融合という観点からも意義深いと考えられる。

キーワード : 半夏瀉心湯, メシル酸イマチニブ, 慢性骨髄性白血病, 下痢, 東西医学の融合

緒言

慢性骨髄性白血病の治療に関しては、従来、アルキル化薬、代謝拮抗薬、インターフェロン- α による薬物療法や造血幹細胞移植が行われてきたが、分子標的治療薬であるメシル酸イマチニブの登場によりその治療戦略は大きく変化した¹⁾。慢性骨髄性白血病ではt(9;22)に由来するフィラデルフィア染色体が特徴的に認められ、染色体相互転座の結果形成されるBCR-ABLキメラ遺伝子が疾患発症の原因となっている。メシル酸イマチニブはABLのadenosine triphosphate (ATP) 結合部位にATPと競合的に結合することでABLチロシンキナーゼを阻害し、慢性骨髄性白血病に特徴的なBCR-ABLチロシンキナーゼ活性を特異的に阻害する薬剤である。未治療慢性骨髄性白血病を対象としたメシル酸イマチニブとインターフェロン- α /cytosine arabinoside (Ara-c) 併用療法との比較試験 (IRIS: International randomized study of interferon versus STI 571) では、メシル酸イマチニブで極めて効率的に細胞遺伝学的完全寛解が得られた。さらに、IRIS研究の5年後の治療成績として、細胞遺伝学的完全寛解の累積達成率87%という成績が報告されており、この治療成績は造血幹細胞移植よりも優れていることから、現在、メシル酸イマチニブによる治療が慢性骨髄性白血病の第一選択となっている²⁾。

一方、副作用としては、血液毒性、肝障害、浮腫・体液貯留、消化器症状、皮膚症状などが知られている。消化器症状の一つとして、下痢が認められるが、副作用対策マニュアルにおいては、減量・休薬あるいは薬物療法 (塩酸ロペラミド、アトロピン、乳酸菌製剤) 併用が勧められている³⁾。今回、メシル酸イマチニブの副作用としての下痢に対し、半夏瀉心湯を併用することで同剤の継続服用が可能となり、良好に経過している症例を経験したので報告する。

なお、本報告で用いた半夏瀉心湯の構成、分量等の詳細は本文の末尾に附記した。

症例

患者：61歳、女性。

主訴：1日4～5回の下痢。

既往歴：46歳 子宮筋腫手術。

家族歴：父 肺癌。

現病歴：2004年4月、定期健康診断で白血球23500

/mm³、血小板102万/mm³と異常を指摘され、某総合病院血液内科を受診。慢性骨髄性白血病と診断され、メシル酸イマチニブによる治療が開始された。治療により同年10月には寛解 (白血球4400/mm³、血小板20万/mm³) したが、その後も維持療法として1日400mgを内服している。治療開始後、1日4～5回の下痢、お腹がゴロゴロする感じが続いている。血液内科ではH₂ブロッカー (塩酸ロキサチジンアセテート) とポラプレジンク (プロマック®) を処方されているが改善を認めないため、和漢薬治療を希望し2005年6月当科受診となった。

初診時現症：身長160cm、体重58kg、体温35.8℃、血圧122/63mmHg、脈拍73/分・整。眼球結膜に黄疸を認めず、眼瞼結膜にも貧血を認めない。胸部にも異常を認めない。腹部では下腹部正中に手術痕を認める。浮腫なし。

和漢診療学的所見：自覚的には、お腹がゴロゴロして下痢をする、腹痛はない、排ガスが多い、冷えはない、口角・目の周り・臍の周りの皮膚が荒れる、心下部から左の肋骨あたりにかけて痞えた感じがするという症状を認めた。他覚所見は以下の通りである。脈候は沈、緊張は中等度、弦であった。舌候は正常紅で腫大・歯痕を認め、微白苔を被っていた。腹候は腹力中等度で、心下痞鞭、腹直筋緊張、臍傍部圧痛 (左右、正中) を認めた。

治療経過：本症例の臨床経過を図1に示す。和漢診療学的には少陽病期・虚実間証と考えられ、下痢、腹鳴、心下痞鞭を認めることから、半夏瀉心湯を煎じ薬で投与した。服薬4週間後には、1日4～5回の下痢が2回の軟便となり、腹鳴も減少した。8週間後には、ほぼ下痢は消失し普通便となり、口角・目の周り・臍の周りの皮疹も改善した。2006年5月には胃の膨満感を自覚し、他覚的にも腹部ガスの増加を認めたため、厚朴3.0g及び蘇葉2.0gを加味した。この4週間後には胃の膨満感は消失し、他覚的にも腹部ガスが減少した。また、2006年8月には汗がよく出るとの訴えがあったため、黄耆5.0gを加味したところ、その4週後には気にならない程度となった。現在、メシル酸イマチニブ400mg/日の内服を継続し、半夏瀉心湯加味方を併用中であるが、下痢等のQuality of Life (QOL) を損なうような症状の再燃はなく、また血液内科での検査 (末梢血、骨髓検査等) でも再発の徴候を認めておらず、良好

図 1

メシル酸イマチニブ400mg/日の内服を継続し、当科初診時より半夏瀉心湯を煎じ薬で投与した。服薬4週間後には、1日4-5回の下痢が2回の軟便となり、腹鳴も減少し、8週間後にはほぼ下痢は消失した。当初認めていた口角・目の周り・臍の周りの皮疹も改善した。2006年5月に胃部膨満感を自覚したため厚朴及び蘇葉を加味したところ、その4週間後には胃の膨満感は消失した。2006年8月には多汗を認めたため、黄耆を加味したところ、その4週間後には気にならない程度に改善した。

に経過している。

考察

分子標的治療薬であるメシル酸イマチニブは現在、慢性骨髄性白血病の第一選択薬として使用され、従来の治療戦略を劇的に変化した薬剤である。しかし、その副作用も多数報告されており、本症例において問題となった下痢に関しては、本邦では2001年4月から2006年5月31日までに32例/372例（8.6%）の報告がある⁴⁾。この下痢に関しては以下のような機序が考えられている。消化管筋層には消化管運動のペースメーカーであるカハールの介在細胞（Interstitial cell of Cajal : ICCs）が存在し、この細胞はc-kitを発現している。メシル酸イマチニブはBCR/ABLチロシンキナーゼ阻害剤であるが、このc-kitも阻害してしまうことより、ICCsの機能障害が起こり、消化管蠕動運動の異常が引き起こされ、下痢が発症する。また、糞便中に排泄されるメシル酸イマチニブの未変化体が腸管局所粘膜を直接刺激することも原因の一つとして推察されている¹⁾。

本症例で使用した半夏瀉心湯は『傷寒論（太陽病下篇）』及び『金匱要略（嘔吐下利病脈證治第十七）』に収載されている処方である。『傷寒論』には

「傷寒五六日、嘔して発熱する者は柴胡の証具わる。而るに他薬を以て之を下し、柴胡の証仍は在る者には、復柴胡湯を与う。此れ已に之を下すと雖も、逆となさず。必ず蒸々として振ひ、卻て発熱汗出でて解す。若し心下満して鞭痛する者は此れを結胸となすなり。大陷胸湯之を主る。但満して痛まざる者は此れを痞と為す。柴胡之を与ふるに中らず、半夏瀉心湯に宣し。」とあり、心下痞を目標とするとの記載がある⁵⁾。また、『金匱要略』には「嘔して腸鳴り、心下痞する者は、半夏瀉心湯之を主る」とあり、嘔、腸鳴、心下痞を目標に使用すると記載されている⁶⁾。これら以外にも半夏瀉心湯に関しては様々な記述が残されている。『勿誤藥室方函口訣』には「此の方は飲邪併結して心下痞鞭する者を目的とす。故に支飲あるいは癖飲の痞鞭には効なし。飲邪併結より来たる嘔吐にも噦逆にも下利にも皆運用して特効あり。」とある⁷⁾。『腹証奇覽』には「心下痞鞭して腸中雷鳴する者、此方の症なり。余按ずるに、久しく下利止まず腹痛の者、この症多し、云々」とある⁸⁾。以上から、『傷寒論』・『金匱要略』に記載されている使用目標以外にも、噦逆、下痢、腹痛なども目標となることが示唆される。

本症例においては、上記の使用目標にも記載されている下痢、腹鳴、心下痞硬を認めるため半夏瀉心湯を投与し、自覚症状の改善を認めた。前述のように、メシル酸イマチニブの副作用である下痢は ICCs の機能障害によると考えられていることから、半夏瀉心湯は ICCs の機能障害を改善することで、止痢効果を発揮した可能性も考えられた。

本邦において、メシル酸イマチニブの副作用としての下痢は頻度の高いものではないが、重症であれば脱水等により生命を脅かすような病態を引き起こす可能性がある。本症例では CTCAE v3.0 (有害事象共通用語基準 v3.0) の Grade 2 であり、生命に影響を及ぼすほどの副作用ではないものの、外出等に支障があるなど、QOL を低下させるような状態を引き起こしていた。また、メシル酸イマチニブの副作用対応マニュアルによると、この下痢は服用量依存的に発症すると考えられていることから、止瀉薬投与や減量・休薬による対症療法が勧められている。本症例では血液内科にて副作用対応マニュアルに記載されている止瀉薬等ではなく、前述の別の胃腸薬を処方されたものの改善を認めなかった。このような場合、本来であれば副作用対応マニュアルに記載されている止瀉薬等がまず試みられるべきと考えられるが、もしこのような方法を行なっても下痢の改善が認められない場合は、減量・休薬をしなくてはならないことになる。

ここで、問題となるのはメシル酸イマチニブの投与期間についてである。本剤をいつまで投与したらよいかということに関しては、今のところ確定的な結論が得られておらず、寛解維持のためには継続投与されることが望ましいとされている。この理由として、本剤による polymerase chain reaction (PCR) レベルの陰性化率は 10% 以下であり、慢性骨髄性白血病前駆細胞に対して感受性が低いことが挙げられている⁹⁾。また、2 年以上 PCR 陰性が持続していた症例でも、中止により半数例で半年以内に再び PCR が陽性化したとの報告もあり、継続投与の重要性が再認識されている¹⁰⁾。本症例では、半夏瀉心湯併用により下痢が改善し、減量・休薬をすることなく、維持量の継続投与が可能となっている。現時点では、血液内科の諸検査でも再発の徴候を認めておらず、少なくとも半夏瀉心湯は慢性骨髄性白血病の寛解に悪影響を及ぼしていない。また、半夏瀉心湯投与に

よる肝機能障害や偽アルドステロン症などの有害事象の発生も認めていない。

今回、メシル酸イマチニブ投与中に下痢という QOL を低下させる副作用を生じた症例に対し、半夏瀉心湯を併用することで QOL を低下させずに治療を継続し、慢性骨髄性白血病の寛解を維持できている症例を経験した。漢方薬は証に随って処方するため、下痢に対する止痢薬のように目的とする症状のみを改善するだけではなく、多面的な効果も期待される。実際、本症例においても、半夏瀉心湯投与により下痢のみでなく皮膚症状も改善した。メシル酸イマチニブの副作用としては、消化器症状、浮腫、皮膚症状、全身倦怠感・ふらつきなど様々な症状が知られているが、これら複数の症状を漢方薬投与により解決できれば、コンプライアンスの点からも有用であると考えられる。以上、本症例は東西医学の融合という観点からも意義深い症例であると思われるが、本報告はあくまでも一例報告であり、今後は多数例での臨床的および基礎的検討が必要であると考えられる。

附記 本稿は第58回日本東洋医学会総会 (広島・2007年) において報告した。症例に投与した半夏瀉心湯の構成と生薬集散地は以下の通りである。

半夏瀉心湯：半夏 (5.0g, 中国), 乾姜 (3.0g, 中国), 黄芩 (3.0g, 中国), 黄连 (1.0g, 中国), 人参 (4.0g, 中国), 甘草 (2.0g, 中国), 大棗 (4.0g, 中国), 厚朴 (3.0g, 中国), 蘇葉 (2.0g, 中国), 黄耆 (5.0g, 中国)。

文献

- 1) Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ.: Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol*, **21**, 1637-47 (2003)
- 2) Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA, O'Brien S, So C, Massimini G, Guilhot F.: Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood*, **108**, 1478-84 (2006)
- 3) グリベック®: 副作用対応マニュアル, ノバルティスファーマ社 (2005)

- 4) グリベック：慢性骨髄性白血病 特定使用成績調査のまとめ（第7回安全性定期報告），ノバルティスファーマ社（2006）
- 5) 大塚敬節：臨床応用傷寒論解説，318-20，創元社，大阪（1982）
- 6) 大塚敬節：金匱要略講話，425-6，創元社，大阪（1992）
- 7) 長谷川弥人：勿誤薬室方函口訣釈義 増補改訂版，60-2，創元社，大阪（1994）
- 8) 稲葉克文礼：腹證奇覧，171-3，医道の日本社，神奈川（1983）
- 9) 田内哲三，大屋敷一馬：内科疾患最新の治療，慢性骨髄性白血病，**97**，1320-1（2006）
- 10) Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O, Blanchet O, Marit G, Gluckman E, Reiffers J, Gardembas M, Mahon FX. : Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*, **109**, 58-60（2007）