臨床報告

放射線照射による下痢に対する五苓散の効果

尾崎 正時

静岡市立清水病院放射線治療科, 静岡, 〒424-8636 静岡市清水区宮加三1231

Goreisan Efficacy for Radiation-induced Diarrhea

Masatoki OZAKI

Division of Radiotherapy, Shizuoka City Shimizu Hospital, 1231 Miyakami, Shimizu-ku, Shizuoka City, Shizuoka 424-8636, Japan

Abstract

Diarrhea frequently occurs after abdominal and pelvic irradiation. In severe cases, patients complain of watery diarrhea that can occur more than ten times a day. Stegnotic treatment is usually not effective. We consider radiation-induced diarrhea as a *sessha* due to water poisoning (an illnesses caused by excessive water accumulation within the body). And we treated radiation-induced diarrhea with a Kampo medicine (goreisan).

Between January 2008 and December 2010, 28 patients with prostatic cancer were treated with radical external beam radiotherapy in our division. Of 20 patients in a high-risk group, who received prophylactic whole-pelvic irradiation, 18 patients (83.3%) had diarrhea. Of 8 patients in an intermediate-risk group, who received small doses of pelvic irradiation, 5 patients (62.5%) had diarrhea. Of 2 patients in a low-risk group, who did not receive prophylactic pelvic irradiation, none had diarrhea. Goreisan efficacy was evaluated in these 20 cases. In 18 patients (90%), diarrhea was treated successfully with normal-dose goreisan extracts. In the remaining 2 cases (10%), double-dose goreisan extracts were used with effective results. Thus goreisan provided control of diarrhea for acute radiation colitis.

Key words : goreisan, radiation therapy, diarrhea, water poisoning, prostatic cancer

要旨

骨盤部の放射線治療中には、下痢を来すことが多い。重篤な場合は一日十数回の水様便となる。当施設では、放射線照射による下痢を水毒による泄瀉と考え、五苓散エキス製剤で治療している。その治療効果を、前立腺癌根治照射例で検討した。2008年1月から2010年12月までの3年間に当施設で根治的放射線治療を完遂しえた前立腺癌患者28例を検討対象とした。予防的全骨盤照射を行った高リスク群は18例、予防的小骨盤照射を行った中等度リスク群は8例、予防的骨盤照射を行わなかった低リスク群は2例であった。全骨盤照射例18例中15例(83.3%)、小骨盤照射例8例中5例(62.5%)、計20例に下痢を認めた。五苓散エキス通常使用量で20例中18例(90%)で症状の消失・改善を認めた。常用量で効果の無かった2例では、五苓散エキス倍量で症状改善を認めた。五苓散は、放射線照射による下痢に対して有効であった。

キーワード：五苓散、放射線治療、下痢、水毒、前立腺癌

緒言

子宮頸癌、前立腺癌などの骨盤部悪性腫瘍の放射線治療中には、下痢をきたすことが多い。便意頻回ではじまり、軟便、水様便にいたる。ときに腹鳴、頻回の放屁を認める。20Gy前後で始まることが多く、主として小腸障害によるとされる。画像的には照射野内の小腸壁浮腫、腸間膜の脈管の膨化を認めることが多い(図1)。急性放射線腸炎というべき病態であるが、出血、腸管狭窄を主体とする晩期の放射線腸炎と区別する意味で、本稿では放射線照射

による下痢とする。水様便は1日10回以上になることもある。腹痛はないかごく軽度で、通常放射線治療の休止に至ることはない。骨盤部への照射中には、肛門周囲の放射線皮膚炎も伴うこともあり、この場合、頻回の下痢により肛門部の皮膚が刺激され、肛門痛を訴える。放射線照射による下痢は、骨盤部へ照射中の患者のQOL(Quality of Life)を低下させる最大の要因である。通常の止痢剤は無効なことが多い。塩酸ロペラミドは下痢の回数を減少させるが、水様便の改善は期待できない。漢方では柴苓湯を推

図1 全骨盤照射46Gy 照射時の造影 CT 画像
照射野内の小腸壁の浮腫（←印で示す）や腸間膜の
脈管の膨化（⇐印で示す）を認める。

B：膀胱 排尿障害のため膀胱壁は肥厚している。

表2 前立腺癌の外部放射線治療計画

リスクレベル	照射野	放射線線量/分割回数
高リスク群	全骨盤	46Gy/23
	前立腺	30Gy/15（画像誘導下）
	計	76Gy/38
中等度リスク群	小骨盤	46Gy/23
	前立腺	30Gy/15（画像誘導下）
	計	76Gy/38
低リスク群	前立腺+1.5cm	46Gy/23
	前立腺	30Gy/15（画像誘導下）
	計	76Gy/38

奨める文献があり¹⁾⁴⁾，当施設でも柴苓湯を使用していた。柴苓湯で便中水分の減少，便回数の減少は得られたが，普通便に戻ることはなかった。柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合方である。放射線照射による下痢は水様便であり水毒はあると思われるので，五苓散の使用は適切と考えられる。しかし悪心，嘔吐，腹痛，発熱はないので，小柴胡湯は不要かもしれないと考え，柴苓湯を五苓散に変えたところ柴苓湯より有効であった。以後，放射線照射による下痢に対しては，漢方薬としては五苓散のみを使用している。今回，放射線照射による下痢に対する五苓散の効果を，照射方法が定型的でかつ症例数の多い前立腺癌根治照射症例において検討したので報告する。

対象と方法

当施設では前立腺癌の根治照射では D'Amico のリスク分類⁶⁾に従い，再発リスクに応じて予防的骨盤内リンパ節照射を行っている。すなわち高リスク

表1 前立腺癌のリスク分類（D'Amico の分類）

リスクのレベル	PSA		GS		T因子
高リスク	≥ 20	or	≥ 8	or	$\geq T2c$
中等度リスク			その他		
低リスク	< 10	and	≤ 6	and	$\leq T2a$

PSA：prostate specific antigen

GS：Gleason score

T2a：前立腺片葉の1/2以内の進展

T2c：前立腺両様への進展

図2 全骨盤照射時の線量分布図

総腸骨，内外腸骨，閉鎖リンパ節を照射野に含む。
大腿骨頭はブロックしてある。

群では全骨盤照射を，中等度リスク群には小骨盤照射を行った後に局所照射を行い，低リスク群には予防的骨盤内リンパ節照射を行っていない。D'Amico の分類，照射方法を表1，表2，線量分布図を図2，図3，図4に示す。

検討対象は2008年1月から2010年12月までの3年間に当施設で根治的放射線治療を完遂しえた前立腺癌患者28例で（平均年齢71歳，高リスク群18例，中等度リスク群8例，低リスク群2例），このうち下痢を発症した症例に対して五苓散エキスを投与し，その効果を検討した。方剤は，五苓散エキス（ツムラ，7.5 g/日）を用い，薬量は適宜増減した。初期の12例では塩酸ロペラミドを併用していたが，塩酸ロペラミドを中止しても止痢効果に差がなかった症例を経験してからは五苓散単剤を基本とした。廃薬は腸管が照射野から外れてから1週間を目安とした。

図3 小骨盤照射時の線量分布図

内腸骨、閉鎖リンパ節を照射野に含む。大腿骨頭はブロックしてある。

結果

下痢を認めたのは、高リスク群18例中15例83.3%、中等度リスク群8例中5例62.5%の計20例であった。照射野に含まれる腸管が多い方が、やや高頻度の下痢を来していた(表3)。全症例の経過のまとめを表4に示す。発症線量の平均は、高リスク群の全骨盤照射で22.1Gy、中等度リスク群の小骨盤照射で18.8Gy、全体で21.3Gyであった。発症線量と照射野の大きさには、明らかな関係はなかった。投与期間は、高リスク群で17.9日、中等度リスク群で21.8日、平均で18.9日であった。照射休止に至った症例はなかった。

20例中18例(90%)で、2から7日後には症状が消失するか改善していた。残りの2例(10%)では、五苓散エキス常用量では改善なく、倍量投与にて改善をみた。うち1例で塩酸ロペラミドを追加した。20例中4例(20%)で、普通便に戻ったために便秘になったという訴えがあり、3包から2包に減薬した。4例とも、照射開始前には便秘症であった。五苓散投与中に下痢が治癒したと自己判断し服薬を中止した症例では、すぐに下痢が再燃した。

東洋医学的診察を行った5例では、小便不利はあきらかではなかった。口渇を2例に認めた。脈候、舌候に明らかな傾向はなかった。うち3例に試服を行った。口渇のあった2例で口渇が消失した。脈は

図4 画像誘導下前立腺照射時の線量分布図

頭尾側斜め4門照射にて直腸をできるだけ避けて照射する。

前立腺の位置は直腸内容等により変わるので、毎回治療装置と一体のCTにて前立腺の位置を確認し、誤差を補正して照射する。P: 前立腺

表3 照射時の下痢の発症率

リスクレベル	照射症例数(平均年齢)	下痢発症数(平均年齢)	(%)
高リスク群 (全骨盤照射)	18例(70歳)	15例(70歳)	(83.3%)
中等度リスク群 (小骨盤照射)	8例(73歳)	5例(69歳)	(62.5%)
低リスク群 (局所照射のみ)	2例(75.5歳)	0例	(0%)

浮緊が1例、沈が1例、弦が1例であったが、いずれも試服で正常化した。3例中2例で皮膚温の上昇を認めた。うち1例で、患者は体が温まり楽になったと述べた。

考察

消化管のなかで小腸は粘膜の細胞分裂が盛んなためもっとも傷害を受けやすく、直腸結腸がこれにつぐ。急性期の小腸の放射線障害では、病的には小腸腺窩上皮の細胞分裂の障害、退行変性、壊死を認め、結合組織には充血、血管の拡張、浮腫、炎症性の細胞浸潤がみられる。機能的には脂肪吸収が低下し、D-xylose吸収テスト、Schillingテストの低下がみられるとされる⁷⁾⁸⁾。

頭頸部癌、肺癌、食道癌などの放射線口内炎、食

表4 下痢と五苓散治療の経過

年齢	照射野	発症線量	初発症状	翌診療日、効果	処方日数
73	全骨盤	30Gy	水様下痢10回	7日後、普通便。その後便が硬くなり2包に減量。以前より便秘症。	14
71	全骨盤	26Gy	水様下痢2回、便意頻回	2日後、普通便、気分がよい。	14
62	全骨盤	46Gy	下痢2回	7日後、普通便。	5
66	全骨盤	14Gy	下痢5回	7日後、便秘気味。以前より便秘症。	7
69	全骨盤	14Gy	水様下痢4回	7日後、軟便。その後便秘になった。以前より便秘症。	14
69	全骨盤	12Gy	下痢2回	2日後、軟便。自己判断でやめたら激しい下痢。	28
65	全骨盤	38Gy	水様下痢1回	7日後、普通便	7
73	全骨盤	20Gy	水様下痢3回	7日後、やや軟便	26
76	全骨盤	20Gy	水様下痢4回	3日後、普通便	18
73	全骨盤	18Gy	水様下痢3回	7日後、軟便	21
65	全骨盤	26Gy	水様下痢5回	2日後、普通便	14
64	全骨盤	28Gy	下痢3回	7日後、普通便	7
78	全骨盤	14Gy	泥状便、夜間便失禁	7日後、便秘になり2包に減量。以前より便秘症。	30
75	全骨盤	10Gy	水様下痢3回	10日後、水様便10回、6包使用で水様下痢4回。	32
73	全骨盤	16Gy	軟便3回	4日後、軟便変わらず、6包に増量、最後にロペミン使用。	31
67	小骨盤	18Gy	下痢2回	7日後、軟便	21
67	小骨盤	22Gy	軟便4回	2日後、普通便	14
61	小骨盤	30Gy	軟便	3日後、軟便2回	17
75	小骨盤	14Gy	下痢頻回	7日後、軟便3回	28
77	小骨盤	10Gy	軟便5回	7日後、軟便	29

道炎の急性期の粘膜障害では、局所は発赤腫脹し東洋医学的には湿熱と考えられる。現代医学的治療は、あまり効果なく、清熱利水作用のある越婢加朮湯、猪苓湯、茵陳五苓散などが用いられている⁹⁾¹⁰⁾。また、放射線照射による排尿痛、残尿感には、やはり清熱利水作用のある猪苓湯、竜胆瀉肝湯が有効とされる⁹⁾¹¹⁾¹²⁾。当初、放射線照射による下痢も放射線による腸管粘膜障害によるものであるから、放射線口内炎、食道炎と同様に利水作用に清熱作用を併せ持つ方剤が適切かと考え、柴苓湯を用いていたが、効果は充分ではなかった。

東洋医学的には、下痢は泄瀉と痢疾に分けられる。泄瀉とは水様便や水鳥の便（鴨漉）のような下痢で、主に小腸性の下痢である。消化不良、食中毒、胃腸型感冒などでおきる。方剤としては、五苓散、柴苓湯、胃苓湯を考慮し、腹痛が強いときは芍薬甘草湯、桂枝加芍薬などの芍薬を含む方剤の併用を、冷えがあれば人參湯の併用、冷えと水毒があれば真武湯の併用、熱状が強ければ半夏瀉心湯の併用を考慮するとされる。痢疾とは、粘液便、粘血便、裏急後重、頻回の排便を症状とし、主として大腸性の下痢で、湿熱の痢とされる。通常は細菌性大腸炎であり、泄瀉ではじまり痢疾となる¹³⁾。現代では抗生剤の適応となることが多い。漢方では柴胡剤、苓連剤などが使われる。一方、細菌性大腸炎などを熱痢、湿熱とし、冷え、感冒などの下痢を寒痢、寒湿と捉えることもできる¹⁴⁾。また急性の下痢は、水毒、冷え、熱などの外因、不節制、食傷などの不内外因によるも

のが多く、慢性の下痢は脾虚、腎虚、食習慣などの内因でおこるとされる¹⁴⁾。

放射線照射による下痢は感染症ではなく、発熱、粘液便、粘血便などの所見もないので、痢疾ではなく泄瀉であろう。外因による急性の泄瀉であるが、消化不良、食中毒、感冒ではない。冷え、水毒、熱の鑑別が必要となる。冷えによる下痢は、通常冷たい飲食物、寒冷曝露などを原因とし、腹痛、泥状便、腹満などの症状を来す。放射線照射による下痢では、腹痛がなく寒冷曝露もないので冷えの要素はないように思われる。また、発熱、腹痛、局所の熱感、圧痛がなく水様便のみを訴える。従って熱状はないか少なく、水毒が主体と思われる。放射線による外感病で、表証はなく病位はおそらくは小陽病から陽明病であり、局所の虚実是不明、体力の虚実は様々である。裏証で寒でも熱でもなく、燥湿では湿、気血水では水毒が主体であろう。悪心、嘔吐、腹痛、発熱はないので平胃散、小柴胡湯、半夏瀉心湯の適応はないように思われたため、柴苓湯を五苓散に変えたところ、柴苓湯より有効であった。小腸大腸の急性期の放射線障害は口内炎・食道炎や膀胱炎・尿道炎と異なり、水毒が主体で熱状が無い或少ないようである。清熱作用を持たない五苓散が、柴苓湯より有効だったのは、このためと思われる。

竹川らは、放射線照射時の下痢に柴苓湯を用いると報告している。また柴苓湯の投与群と非投与群を比較し、下痢の発生は49%と19%であったと報告している²⁾。しかし、大川らは照射時の下痢に対する

柴苓湯の効果を検討し、非使用群と有意差を認めなかったとしている³⁾。当施設の経験では、柴苓湯投与で便中水分の減少、排便回数の低下はみられたが、便が硬化し便秘になるようなことはなく、止痢効果は五苓散より劣っていた。柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合方であり、効果の違いは小柴胡湯の有無にある。熱状が無いのに小柴胡湯を合方していたため、五苓散の効果が十分に得られなかったものとする。合方により治療効果が低下し得ることを改めて認識した。

大川らは、上述の論文で柴苓湯の效果に有意差を認めなかったのは証を考慮しなかったため、随証治療を行えば効果が期待できるかもしれないと述べている³⁾。しかし当施設の経験では、放射線照射による下痢は柴苓湯証ではなく五苓散証であることがほとんどであった。一部に熱状、冷えを伴う例はあるかもしれないが、まずは五苓散証として扱ってよいものと思われる。

放射線口内炎・食道炎、放射線膀胱炎・尿道炎と放射線照射による下痢とは、同じ放射線による粘膜障害でありながら有効な方剤が異なる。放射線口内炎・食道炎は20-30Gyで発症し、熱状がつよく粘膜面は発赤腫脹し強い疼痛を訴える。しばしば照射休止・照射拒否の原因になる。清熱利水効果のある方剤が有効である。膀胱・尿道炎の排尿痛、残尿感は、口内炎・食道炎、下痢に比べると発症線量は40-50Gy以上と高く、頻度はやや低い。症状は、頻尿、排尿時痛、残尿感が主体で、細菌性の尿道炎、膀胱炎に似る。尿道炎・膀胱炎に用いられる方剤が有効である。放射線照射による下痢は発症線量が低く、通常腹痛はなく腹診でも圧痛はない。いずれも放射線による粘膜障害であるが、症状、発症線量、薬剤に対する反応が異なる。組織学的には口腔、食道は重層扁平上皮、小腸大腸は単層円柱上皮で、膀胱、尿道は尿路上皮と異なっており、組織学的差異が臨床症状の違いに関係している可能性がある。

放射線照射による下痢は水毒が主体であり、通常量の五苓散使用で90%程度の有効率が期待できる。増量すれば、ほとんどの症例で効果があるといえる。従って放射線照射による下痢に用いる方剤は、五苓散単剤が適切と考える。便意頻回から下痢への移行は早いので、便意頻回を認めた時点での投与開始が望ましい。量は常用量でよいと考えるが、上述のよ

うに照射前に便秘症であった患者では便の正常化により便秘になることがある。五苓散が便秘を惹起したのではなく、普通便になったので以前からの便秘症が表面化するものと思われる。従って便秘症であった患者では、ある程度効果が出た時点で減量を考慮する。常用量で効果がないか弱い場合は増量する。この場合、排便の回数を減らす目的で、塩酸ロペラミドの併用も考慮する。

五苓散は腸管壁の浮腫の改善、腸管からの水分吸収の促進により止痢作用を示しているものと思われる。しかし照射期間中に粘膜障害が治癒するとは思えない。五苓散投与を中止すれば下痢は再燃する。従って照射期間中はもちろん照射後も一定期間は五苓散投与が必要である。当施設では、腸管が照射野からはずれてから一週間は廃棄の目安としている。なお放射線照射による下痢の発症は個人差があり、まったく下痢を来さない例もあるので、予防的投与は不要と考える。

急性期の放射線障害は物理的障害である。病変は照射部位に局限しており、外傷、熱傷に近い病態である。すなわち急病であり陽病である。一方、癌患者は通常高齢で、血虚、瘀血、腎虚が認められることが多く、全体としては陰病、虚証であることが多い。星野らは、癌患者は陰陽錯綜虚実混交といった複雑な病態を示すとも述べている¹⁵⁾。急性期の放射線障害において患者に血虚、瘀血、腎虚などがみられても、それらは旧病であり放射線障害と直接の関連はなく、併病として扱わなくてはならない。従って放射線照射による下痢の患者に五苓散証以外の証がみられても、五苓散証と陰虚証など他の証との併病と考え、先急後緩の原則に従い五苓散証の治療を優先させることになる。

当施設では急性放射線障害の漢方処方に際しては可能であれば試服を行っている。感冒などと同様に急性期の放射線障害でも、試服で治療効果を確認することができる。投与後10分から20分程度で症状軽快などの何らかの反応があることが多い。脈の変化と自覚的他覚的な皮膚温の上昇が捉えやすく、試服後の診察は、問診と触診、脈診でよいと考えている。試服で反応が無くても、臨床的に放射線照射による下痢であれば、五苓散投与を開始する。通常は2, 3日以内に効果がある。効果がなければ、上述のように増量、塩酸ロペラミド併用で対応している。

結語

放射線照射による下痢は、水毒を主体とする泄瀉であり五苓散が有効であった。薬量は適宜増減する必要があった。

参考文献

- 1) 竹川佳宏：癌の放射線治療と漢方療法，徳島大医短紀要，1，1-8，1991
- 2) 竹川佳宏：子宮癌放射線治療における柴苓湯の臨床的検討，和漢医薬学会誌，8，278-279，1991
- 3) 大川智彦，喜多みどり，田中真紀子，橋本省三：放射線治療における漢方製剤の臨床応用の試み，癌の臨床，39，1673-1678，1993
- 4) 大川智彦，喜多みどり：放射線照射と下痢，日本医師会雑誌，113，RK429-RK432，1995
- 5) 大西 洋，唐澤久美子，唐澤克之：がん・放射線療法 2010，962-967，篠原出版新社，東京，2010
- 6) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostatic cancer, JAMA, 280, 969-974, 1998
- 7) 利部輝雄，七山邦彦：急性放射線腸障害に対するトリカプリリンの使用経験，産科と婦人科，41，657-662，1974
- 8) 田村規章，川崎寛中，平山千里，渡部道雄，前田一雄，武良哲雄，猪川嗣朗：放射線照射性腸炎の臨床的検討—照射前後の血清短銃酸文革の変動，医学のあゆみ，133，803-804，1985
- 9) 大西 洋，唐澤久美子，唐澤克之：がん・放射線療法 2010，141-143，篠原出版新社，東京，2010
- 10) 青木幸昌，中川恵一，佐々木康人：放射線治療における障害と漢方製剤の応用，BIOTHERAPY，5 (12)，1874-1881，1991
- 11) 竹川佳宏：癌の放射線治療における漢方薬の検討，Therapeutic Research，19，714-719，1998
- 12) 大木 弘：前立腺癌放射線治療後の肛門部痛・陰茎痛に漢方治療が奏功した一症例：痛みと漢方，20，38-40，2010.06
- 13) 板東正造，福富稔明：山本巖の臨床漢方，1024-1039，メディカルユーコン，京都，2010
- 14) 高山宏世：弁証図解・漢方の基礎と臨床＜症状・病名と常用処方＞改訂第3版，293-300，日本漢方振興会漢方三考塾，東京，2003
- 15) 星野恵津夫，井上美貴，杉本耕一，園部 聡：癌研有明病院漢方サポート外来(20)，漢方の臨床，57，421-431，2010