

アキシチニブによる下痢に対して人参湯と真武湯エキス剤の合方が有効であった1例

金沢大学附属病院 漢方医学科

千里中央駅前クリニック 漢方医学センター

金沢大学附属病院 漢方医学科

有光 潤介

小川 恵子

腎細胞がんの薬物療法において、種々の分子標的薬の登場により、治療選択肢は増えた。分子標的薬は、従来の抗がん剤に比べて副作用は少ないと考えられていたが、下痢などの副作用の発生頻度は高い。分子標的薬の一つであるアキシチニブの副作用で、ロペラミドが無効であった症例に対し、人参湯と真武湯の合方が有効であった1例を経験したので報告する。

Keywords アキシチニブ、下痢、茯苓四逆湯、人参湯、真武湯

緒言

腎細胞がんの薬物治療については、2006年に分子標的薬が登場するまでは、20年以上もインターフェロン α 、インターロイキン2などの免疫療法が主流であった。本邦においては、2008年4月にソラフェニブ(商品名：ネクサパール)、6月にはスニチニブ(商品名：スーテント)とチロシンキナーゼ阻害剤が発売となり、さらに、2010年9月にはmTOR阻害薬であるテムシロリムス(商品名：トリーセル)も発売となり、分子標的治療薬の選択肢も増えた。2012年8月、発売となったアキシチニブ(商品名：インライタ)は、VEGFR-1、-2を阻害することにより、腫瘍細胞の増殖および血管新生を抑制し腫瘍増殖を抑え、また、VEGFR-3を阻害することにより、リンパ管新生を抑制しリンパ行性の転移を阻害する。

分子標的治療薬は従来の抗がん剤と比べて副作用が少ないと考えられていたが、高血圧・疲労・下痢・皮膚炎が副作用として高頻度で生じることがわかってきた。アキシチニブは、国際共同第3相試験(Axis試験)における副作用として、アキシチニブ群356例中322例(90.4%)に副作用が認められた¹⁾。主な副作用は、下痢181例(50.8%)、高血圧140例(39.3%)、疲労124例(34.8%)であった。下痢に対する治療は、ロペラミド内服やスポーツドリンクの補給といった対症療法であり、重篤な副作用ではないため、発生頻度が極めて多くQOLを損ねるにもかかわらず、積極的に治療方法が検討されているとは言い難い。

今回、アキシチニブの副作用の一つである下痢に対して、ロペラミドが無効であった症例に対して、漢方薬が有効であった症例を経験したため報告する。

症例 60歳 男性

【既往歴】 高血圧

【家族歴】 特記事項無し

【現 症】 身長 170cm、体重 62.5kg、血圧 144/97mmHg、脈拍 90/分・整

【東洋医学的所見】

脈 診

右：寸 やや浮弦滑按じて細洪、関 弦滑按じて細洪、尺 弦滑按じて細洪

左：シャントのため評価不能

舌 診 舌質は淡紅で無苔、舌下静脈の怒張を認めた。

腹 診 腹力 軟(2/5)、心下痞

【現病歴】 X-10年(51歳)の時に左腎がんを指摘され、左腎の摘出手術を受けた。53歳で左肺に転移が見つかり左肺下葉部分切除を受けた。X-4年(57歳)で右腎臓にも転移を認めさらに両肺野に複数の転移を認め、スニチニブ(商品名：スーテント)による治療が開始となった。X-1年1月Th8-10椎体摘除、右第7肋骨転移を切除し、エベロリムス(商品名：アフィニートル)に変更となった。X-1年12月(60歳)よりソラフェニブ(商品名：ネクサパール)に変更。さらに、X年10月(61歳)の腹部CT検査で、腎細胞がんの増悪傾向を指摘され、アキシチニブに

内服薬が変更になった。アキシチニブを7mgに増量すると、声がかすれて、下痢がひどくなり(1日5～6回)、ロペラミドを使用しているが効果ないため、X年12月当院を受診した。

【臨床経過】 抗がん剤の副作用による下痢に対してエビデンスのある、クラシエ半夏瀉心湯エキス細粒 6g分2で治療を開始した。1ヵ月間内服したが、ロペラミド2T/日を内服しても、下痢が1日に5～6回あり、半夏瀉心湯もロペラミドも下痢に対して無効であった。第二診の問診で、お腹が冷えている感じで、冷え症になった。特に、手の先の冷えがひどく、食欲の低下を訴えるようになった。脈診では、右：寸 浮弦按じて細無力、関 弦軟按じて細澁無力、尺 沈細軟弦按じて細無力となった。茯苓四逆湯の証と考え、クラシエ人参湯エキス細粒(KB-32) 6g分2+三和真武湯エキス細粒(EK-30) 4.5g分3+アコニンサン錠 9錠分3に変更した。

1ヵ月後の診察では、ロペラミドの内服は朝晩2回だったのが、朝1回に減らしているのにも関わらず下痢はほとんどなくなり、嘔声が減り、食欲も出てきた。自覚症状だけでなく、脈診でも、浮弦滑按じて細、弦軟按じて細澁、沈細軟弦按じて細となり、前回は按じて無力だったものが改善していた。

3月になり、歓送迎会の季節となりビールを飲む機会が増えるに従い、下痢の回数が1日5～6回に増え、生野菜を食べると消化されずにそのまま排出されるようになった。ビールや生野菜は体を冷やすため極力控えるように指導したところ、下痢の回数は1日2～3回に減少した。

考 察

茯苓四逆湯の条文は、「発汗、若下之、病仍不解、煩躁者、茯苓四逆湯主之。」とある。アキシチニブにより下し、煩躁の状態となったため、茯苓四逆湯が有効であったとも考えられる²⁾(図)。脈診でも、浮脈按じて無力であり、自覚症状として、体内の冷えがあり、まさしく陰盛格陽の状態であった。アキシチニブの薬効を東洋医学的に考えると、冷え性を伴う下痢を起こすことから、清熱解毒薬としてとらえることもできる。また、抗がん剤自体が生体にとっては異物であり、寒邪と考えれば、アキシチニブとい

う寒邪が生体内部に侵入してきたため、陽気が体表に追いやられ、脈も浮脈を呈したと考えられる。

鑑別処方として、甘草瀉心湯も考えられる。条文には、「傷寒中風、医反下之、其人下利日数十行、穀不化、腹中雷鳴、心下痞硬而滿、乾嘔、心煩不得安。医見心下痞、謂病不尽、復下之、其痞益甚。此非結熱、但以胃中虛、客氣上逆、故使硬也。甘草瀉心湯主之。」とある。つまり、誤下を繰り返したために胃気は虚し、胃の守胃機能は衰え、胃中に生じた飲が心下に上逆して「心下痞硬」や「滿」となる。そして心下の飲の下流や小腸の第一分別が失調し、「頻回の未消化便」となる。また胃の守胃機能が衰えたことにより、胃気は胸に向かって過剰に昇り、胸は熱を帯び、無形の熱により「心煩」を生じる³⁾。

本症例では、胸に熱の存在は認めず、また、長期間の抗がん剤治療による体力の消耗により気虚も著しく、さらに冷えの症状を強く訴えたため、茯苓四逆湯を選択した。

高齢化社会を迎えて、今後も抗がん剤の処方される機会が増えると予測される。西洋医学的には副作用に対して有効な治療がない症例に対して、東洋医学的な概念を用いて治療することで、有効な症例も増えてくることが予想される。

本症例をベストケースとして、さらに症例を増やしていく予定である。

図 茯苓四逆湯(人参湯+真武湯)

茯苓四逆湯	人参湯	真武湯
乾姜 附子 茯苓 人参 甘草	乾姜(3) 散寒 人参(3) 甘草(3) 補気健脾 白朮(3)	生姜(1) 附子(1) 茯苓(5) 散寒 利水消腫 白朮(3) 芍薬(3) 補血・止癢・止痛

()内は1日量中の生薬g数

【参考文献】

- 1) Ueda T et al.: Efficacy and Safety of Axitinib Versus Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Subgroup Analysis of Japanese Patients from the Global Randomized Phase 3 AXIS Trial. Jpn J Clin Oncol 43 (6): 616-628, 2013
- 2) 江部洋一郎: 経方医学1巻, pp.202-205, 東洋学術出版社, 東京, 1997
- 3) 江部洋一郎: 経方医学4巻, pp.205-221, 東洋学術出版社, 東京, 2003