

## 再燃性前立腺癌に帰脾湯加カワラタケが有効であった一例

巽 武司,\*<sup>a)</sup>長坂 和彦<sup>a)</sup> 土佐 寛順<sup>a)</sup> 伊藤 隆<sup>b)</sup> 寺澤 捷年<sup>b)</sup><sup>a)</sup>諏訪中央病院分院リバーサイドホスピタル東洋医学センター, <sup>b)</sup>富山医科薬科大学和漢診療学講座

## A case of hormone refractory prostatic cancer successfully treated with Kihi-to-ka-kawaratake

Takeshi TATSUMI,\*<sup>a)</sup> Kazuhiko Nagasaka,<sup>a)</sup> Hiroyori TOSA,<sup>a)</sup> Takashi ITOH,<sup>b)</sup> Katsutoshi TERASAWA<sup>b)</sup><sup>a)</sup>Department of Japanese Oriental (Kampo) Medical Center, Riverside Hospital, <sup>b)</sup>Department of Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

(Received December 8, 1997. Accepted March 2, 1998.)

## Abstract

We reported a patient with hormone refractory prostatic cancer remarkably improved by using Kihi-to-ka-kawaratake.

This case was a 68-year old man with prostatic cancer who manifested the disease progression after combined therapy with surgical castration, the steroidal antiandrogen chlormadinone acetate and the estrogenic substances estramustine sodium phosphate. He had liver metastasis and cytopenia due to bone metastasis. According to Kihi-to-ka-kawaratake administration the size of liver metastasis was reduced and cytopenia was recovered.

When we investigate the clinical effect for hormone refractory prostate cancer, we must consider antiandrogen withdrawal syndrome. But in this case, we conclude that Kihi-to-ka-kawaratake was effective mainly because of marked improvement of the bone marrow impairment.

**Key words** antiandrogen withdrawal syndrome, Coriolus versicolor (LR.) QUEL., Kawaratake, Kihi-to, prostatic cancer.

**Abbreviations** ALP, alkaline phosphatase ; BTF, Blood transfusion ; CAM, Chlormadinone acetate ; ChE, Cholinesterase ; CRP, C-reactive protein ; CT, Computerized tomography ; ESP, Estramustine sodium phosphate ; ESR, Erythrocyte sedimentation rate ;  $\alpha$ 2-glb,  $\alpha$ 2-globulin ;  $\gamma$ -GTP,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase ; Hb, Hemoglobin ; Ht, Hematocrit ; LDH, Lactate dehydrogenase ; PAP, Prostatic acid phosphatase ; PSA, Prostate-specific antigen ; Plt, Platelet count ; QOL, Quality of life ; RBC, Red blood cell count ; TP, Total protein.

## 結 言

進行した前立腺癌に対する内分泌療法は有効な治療法であるが、長期治療中に内分泌療法が無効となる症例も少なくなく、この様な再燃性前立腺癌に対しては現在確立した治療法はない<sup>1)</sup>。今回、我々は骨・肝転移を伴う再燃性前立腺癌の骨転移による血球減少症に対し、帰脾湯

加カワラタケが有効であった症例を経験したので報告する。本症例で使用した方剤の構成生薬は Fig. 2 に、用いた生薬の詳細は文末にまとめて記載した。

## 症例と経過

症 例：H. K. 68 歳，男性。

家族歴：特記事項なし。

\*〒391-0013 茅野市宮川3980  
3980 Miyagawa, Chino-shi, Nagano 391-0013, Japan

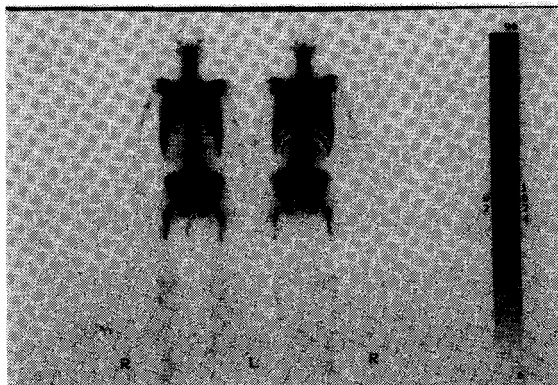


Fig. 1 Bone scintigram on first medical examination at another hospital.

既往歴：特記事項なし。

現病歴：1994年10月24日、排尿障害で某院泌尿器科を受診。前立腺腫大と前立腺特異抗原値(PSA)、前立腺酸フォスファターゼ値(PAP)の上昇を認め、前立腺生検にて前立腺癌、低分化腺癌の診断を受けた。また、骨シンチグラフィーでは、Fig.1のように、脊椎骨・肋骨・骨盤骨に強い集積を認めた。以上より、前立腺癌 Stage D2の診断にて、同年11月10日より、Estramustine

sodium phosphate (ESP) 560 mg/日を開始され、同22日、両側去勢術を受けた。

Fig.2に入院前後の経過を示す。1995年3月24日、動悸・心室性期外収縮が出現したためESPからChlormadinone acetate (CMA) 100 mg/日に変更となった。同年8月1日、漢方治療を希望し当科を受診した。冷えを伴う腰部の鈍痛と心下痞鞭を目標に附子理中湯を処方し、腰部の鈍痛は軽減した。(以降前医と併診)。

1996年4月18日、腰痛が増悪し、PSAは48.3 ng/mlと上昇した。これより、CAMは無効となったと考えられ、同年6月17日、ESP 560 mg/日に変更となった。(動悸のため7月30日より140 mgに減量)。これらのホルモン療法にもかかわらず、7月30日、全身倦怠感の増悪と食欲の低下を認め、PSAは82.8 ng/mlとさらに上昇した。

この間、当院では、同年5月27日より、腰部の鈍痛、夜間頻尿、心下痞鞭、小腹不仁、正中芯を目標に、八味丸合人參湯としたが、6月27日、4週間の服用後、夜間頻尿の改善がなく、皮膚乾燥を認め血虚の存在が示唆されたため、猪苓湯合四物湯とした。7月23日、同処方でも効果を認めず、夜間頻尿に加え、全身倦怠感と食欲低下が出現した。気血両虚と水毒と考え、人參湯合当帰芍薬散に変更した。

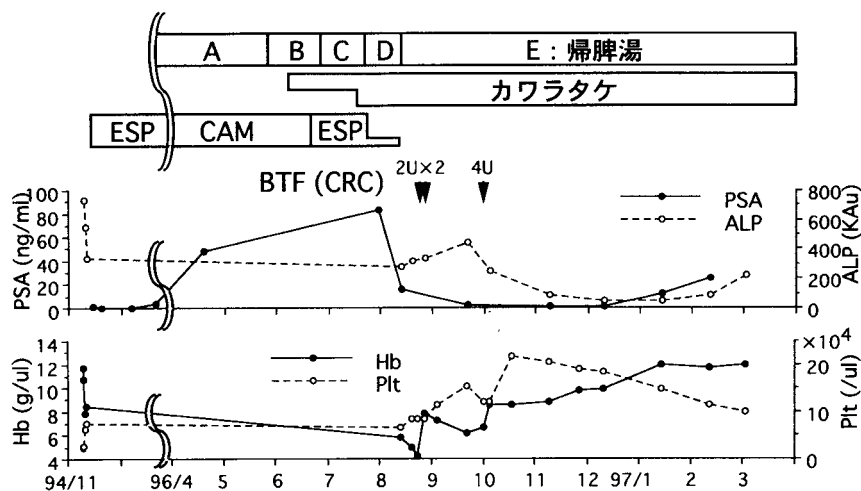


Fig. 2 Clinical course.

- A：附子理中湯（人參 4.5 g, 白朮 4.5 g, 甘草 3.0 g, 乾姜 3.0 g, 炮附子 1.0 g）  
 B：八味丸合人參湯（熟地黄 6.0 g, 山茱萸 2.0 g, 山藥 4.0 g, 沢瀉 4.0 g, 茯苓 4.0 g, 牡丹皮 2.0 g, 桂皮 2.0 g, 炮附子 1.0 g, 人參 4.5 g, 白朮 4.5 g, 甘草 3.0 g, 乾姜 3.0 g）  
 C：猪苓湯合四物湯（熟地黄 4.0 g, 芍薬 4.0 g, 川芎 4.0 g, 沢瀉 6.0 g, 猪苓 6.0 g, 当帰 4.0 g, 茯苓 6.0 g, 滑石 4.0 g, 阿膠 4.0 g）  
 D：当帰芍薬散合人參湯（当帰 3.0 g, 芍薬 5.0 g, 白朮 4.5 g, 茯苓 4.0 g, 川芎 3.0 g, 当帰 3.0 g, 人參 4.5 g, 甘草 3.0 g, 乾姜 3.0 g）  
 E：帰脾湯（人參 10.0 g, 白朮 4.0 g, 茯苓 4.0 g, 酸棗仁 4.0 g, 竜眼肉 4.0 g, 黄耆 20.0 g, 当帰 2.0 g, 遠志 2.0 g, 大棗 2.0 g, 甘草 1.0 g, 木香 1.0 g, 生姜 1.0 g）

同年8月12日、極度の全身倦怠感が出現し食欲が低下した。西洋医学的には有効な治療法がないため、当科入院となった。

**入院時現症：**血圧 98/46 mmHg, 脈拍数 88/分・整, 体温 36.8°C, 体格はやせ型で、顔色は蒼白。眼瞼結膜に著しい貧血を認めた。眼球結膜に黄疸なし。表在リンパ節を触知せず、胸部聴打診上、心肺に異常はない。腹部では肝・脾・腎を触知せず、圧痛なし。下腿浮腫を認めない。

**検査成績：**Table Iに入院時検査成績を示す。血算では、RBC  $184 \times 10^4 / \mu\text{l}$ , Hb 5.8 g/dl, Ht 17.8 % と著しい正球性、正色素性の貧血、および、Plt  $6.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$  と血

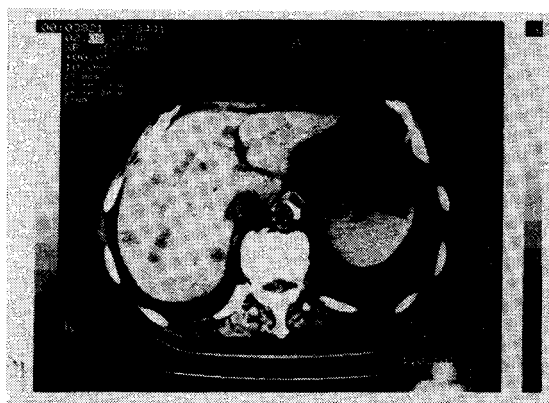


Fig. 3 Abdominal CT on admission. (plane)

小板減少を認めた。血液生化学検査では LDH 407 WU と軽度上昇し、ALP 278.4 KAU と著増していたが、 $\gamma$ -GTP は正常であった。TP 6.2 g/dl, ChE 0.54  $\Delta$  pH と低下し、CRP 1.4 mg/dl, ESR 1 時間値 118 mm,  $\alpha$ 2-glb 12.9 % と炎症反応を認めた。尿潜血・便潜血ともに陰性。7月30日測定 of PSA は、82.8 ng/ml と著増していた。入院時腹部単純 CT にて、Fig. 3 のように肝内の多数の低吸収域を認め、経過より前立腺癌の肝転移と考えた。

**和漢診療学的所見：**全身倦怠感が強く、皮膚は著しく乾燥。脈候は、浮沈中間、虚、大、弦。舌候は淡白舌、乾燥した白苔と横裂を認める。腹候では、腹力はやや軟弱で、心下痞鞭、左右の腹皮攣急、心下悸および臍上悸、小腹不仁を認めた。

**入院後の経過：**入院時 (8月12日)、気血両虚が著しく、血球減少症も認めたため、Fig. 2 に示すように、帰脾湯に入院前より投与されていたカワラタケ 20 g を加味し処方した。ESP については、去手術後の再燃性前立腺癌に対し効果は期待できず、本症例においても6月17日の投与開始後も症状は増悪していることより、無効と考え投与を中止した。

入院後、食事はほぼ全量摂取できるようになり、全身倦怠感も軽度改善した。8月16日、PSA は 15.3 ng/ml (8月13日採血) との報告を受けた。これは、7月30日の PSA 86.8 ng/ml より改善していた。原因として、6月10日から開始したカワラタケによる効果と、6月17日から CAM を中止したことによる抗アンドロゲン剤使用後症

Table I Laboratory findings on admission.

| Periphera blood |                                 | Blood chemistry |                      | Protein quotient         |            |
|-----------------|---------------------------------|-----------------|----------------------|--------------------------|------------|
| WBC             | 5900 / $\mu\text{l}$            | GOT             | 19 IU                | Alb                      | 63.1 %     |
| Neut.           | 56.5 %                          | GPT             | 8 IU                 | $\alpha$ 1               | 5.0 %      |
| Eos.            | 0.8 %                           | LDH             | 437 WU               | $\alpha$ 2               | 12.9 %     |
| Baso.           | 2.2 %                           | CPK             | 64 IU                | $\beta$                  | 8.4 %      |
| Lym.            | 39.8 %                          | ALP             | 278.4 KAU            | $\gamma$                 | 10.5 %     |
| Mono.           | 0.7 %                           | GGT             | 30 IU                | Urine                    |            |
| RBC             | $184 \times 10^4 / \mu\text{l}$ | AMY             | 88 IU                | Pro                      | (-)        |
| Hb              | 5.8 g/dl                        | T-Bil           | 0.55 mg/dl           | Glu                      | (-)        |
| Ht              | 17.4 %                          | TP              | 6.2 g/dl             | OB                       | (-)        |
| Plt             | $6.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$ | Alb             | 3.9 g/dl             | (Sediment)               |            |
| Ret.            | 8 %                             | ChE             | 0.54 $\Delta$ pH     | Erythro cytes            |            |
| Coagulation     | ESR 118 mm/hr                   | BUN             | 14.2 mg/dl           | Leuko cytes              | 5 /hpf     |
|                 |                                 | Cre             | 0.9 mg/dl            |                          | 5 /hpf     |
|                 |                                 | UA              | 6.2 mg/dl            | Feces                    |            |
|                 |                                 | Fe              | 160 $\mu\text{g/dl}$ | OB                       |            |
|                 |                                 | Ferritin        | 1500 ng/ml           | (Tumor marker (30 July)) |            |
| PT              | 100 %                           | TIBC            | 236 $\mu\text{g/dl}$ | PSA                      | 82.8 ng/ml |
| APTT            | 30.1 sec                        | CRP             | 1.4 mg/dl            |                          |            |
| Fib             | 319 mg/dl                       |                 |                      |                          |            |
| FDP             | 9.8 $\mu\text{g/ml}$            |                 |                      |                          |            |

候群によるものと考えた。

8月22日には、自覚症状の改善、PSAの改善にもかかわらず、Hbは4.3 g/dlとさらに低下し、安静時にも動悸を認めたため、濃厚赤血球2単位を2日間投与した。その後、動悸は改善しHbは7.8 g/dlに上昇した。本人家族とも在宅での加療を強く希望したため、QOLを考え、貧血増悪時に入院して輸血を行うこととし、8月27日退院とした。

退院後、PSAは2.3 ng/mlとさらに改善し、血小板数は上昇したが、Hbは6.6 g/dlと低下したため、10月3日、濃厚赤血球4単位を投与した。以降、Hbは低下することなく、ALPは改善した。11月以降は、体力の増強を自覚し、全身倦怠感、食欲、腰痛、心下痞満は改善し、Hbは増加した。血小板数は漸減したが、 $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上を維持していた。この頃より、以前から希望していた患者自身の運転による茨城県への旅行も可能となった。

また、1997年2月17日に施行した骨シンチグラフィでは、Fig. 4のように、脊椎骨、左骨盤骨への強い

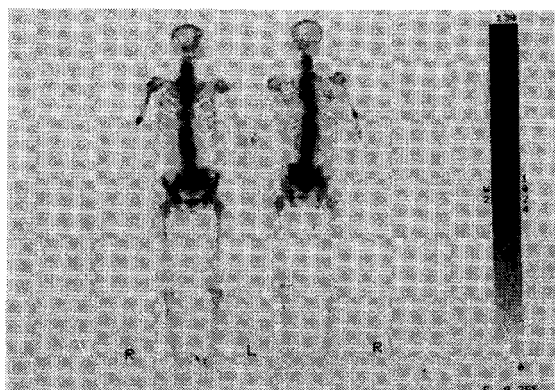


Fig. 4 Bone scintigram after treatment.



Fig. 5 Abdominal CT after treatment. (plane)

集積を認めるものの、診断時の骨シンチグラフィ（Fig. 1）と比較し、肋骨、右骨盤骨への集積は減弱し、他の正常部位への集積が回復していた。同年3月7日に施行した腹部単純CTでは、Fig. 5のように、入院時のCT（Fig. 3）と比較し、肝転移巣は縮小した。

## 考 察

再燃性前立腺癌に対し、帰脾湯加カワラタケの投与と、抗アンドロゲン剤使用後症候群によりPSAの低下、自覚症状の改善と、骨・肝転移巣の縮小と骨転移に伴う血球減少症の改善を認めた症例を報告した。

再燃性前立腺癌の治療効果の評価をする際には、抗アンドロゲン剤使用後症候群の関与を考える必要がある。抗アンドロゲン剤使用後症候群とは、再燃性前立腺癌において、治療のために用いていた抗アンドロゲン剤のみを中止すると、再度PSA値が減少して病勢が安定する現象である。アンドロゲンレセプターの突然変異によるとされ、抗アンドロゲン剤であるCAMだけでなく、合成エストロゲン剤のESPでも同様の現象が起り得るとされている<sup>2)</sup>。

本症例では、カワラタケの開始や増量とCAMからESPへの変更や減量が同じ時期に行われ、この間PSAは低下した。また、帰脾湯の開始と同時にESPを中止し、その後、PltやHbの増加を認めた。このような経過から、帰脾湯加カワラタケの効果に加え、前者の腫瘍マーカーの改善については、CAM中止による抗アンドロゲン剤使用後症候群が、後者の血球減少症の改善については、ESP中止による抗アンドロゲン剤使用後症候群と同様の作用が考えられる。

しかし、今までに抗アンドロゲン剤の中止と同時に、aminoglutethimideを投与し、血球減少症の改善を認めたとの報告<sup>3)</sup>はあるものの、抗アンドロゲン剤使用後症候群のみで血球減少症が改善したとの報告はない。

本症例は、血球減少症が著明に改善していることから、抗アンドロゲン剤使用後症候群だけによるものではなく、帰脾湯加カワラタケが、有効であったと考えた。

帰脾湯は、13世紀南宋の『濟正方』<sup>4)</sup>、健忘門に「思慮忪度シ、心脾ヲ勞傷シ、健忘シ、征仲スルヲ治ス」とあり、脾を補えば健忘に効果があるとされ、人參、白朮、黃耆、茯苓、酸棗仁、木香、甘草、竜眼肉、大棗、生姜の9味で構成されている。その後、明初の書である『玉機微義』で当帰が加味され、明末の『薛氏医案』でさらに遠志が追加されたとされている<sup>5)</sup>。また、『濟正全書』<sup>6)</sup>には、「脾經の失血、云々、血ヲ摂スルコト能ハザルヲ以テ妄行ヲ致シ、云々」とあり、出血性疾患に用いること

を示唆している。

日本では、昭和 10 年頃から、血液疾患に用いられるようになり、特発性血小板減少性紫斑病<sup>7,8)</sup>、再生不良性貧血<sup>9)</sup>などに使用されている。本症例では、気血両虚が著しく、血球減少症を認めたことにより、帰脾湯を投与した。

カワラタケについては、その蛋白多糖類の免疫付着作用による抗腫瘍効果が報告されている<sup>10-12)</sup>。当院では、悪性腫瘍の転移予防や治療の目的で、各種方剤に加味し用いている。

今後、帰脾湯加カワラタケは、悪性腫瘍の骨転移に伴う血球減少症に対し試みられうる治療法の一つと考えられる。

付記：本症例に使用した生薬の詳細は以下のとおりである。

帰脾湯：黄耆 (Ougi), *Astragalus membranaceus* (FISCH.) BUNGE (中国陝西省産、綿黄耆)、人參 (Ninjin), *Panax ginseng* C. A. MEYER (中国吉林省産、御種人參)、白朮 (Byakujyutsu), *Atractylodes japonica* KOIZUMI ex KITAMURA (北朝鮮産、朝鮮白朮)、茯苓 (Bukuryou), *Poria cocos* (FR.) WOLF (北朝鮮産、茯苓)、酸棗仁 (Sansounin), *Zizyphus jujuba* MILLER (中国河北省産、広棗)、竜眼肉 (Ryuuganniku), *Euphoria longana* LAMRCK (中国広西自治区産、円眼)、当帰 (Touki), *Angelica acutiloba* KITAGAWA (日本新潟県産、大和当帰)、生姜 (Syoukyou), *Zingiber officinale* ROSCOE (中国雲南省産、赤肉生姜)、大棗 (Taisou), *Zizyphus jujuba* MILLER var. *inermis* (BUNGE) REHDER (中国河南省産、大灰棗)、遠志 (Onji), *Polygala tenuifolia* WILLDENOW (中国河北省産、大遠志)、甘草 (Kanzou), *Glycyrrhiza uralensis* FISHER (中国寧夏回族自治区産、西鎮草)、木香 (Mokkou), *Saussurea lappa* CLARK (中国雲南省産、雲木香)、以上の生薬を水 600 ml を加えて約 40 分間煎じて 300 ml とし、滓を去り、1 日 3 回食前に分服。

他の生薬：カワラタケ (Kawaratake), *Coliurus versicolor* (FR.) QUEL. (日本産、雲芝)、乾姜 (Kankyou), *Zingiber officinale* ROSCOE (中国南部産、赤肉乾姜)、炮附子 (Houbushi), *Aconitum carmichaeli* DEB. (日本産、小炮附子)、熟地黄 (Jyukujiou), *Rehmannia glutinosa* LIBOSCH. (中国河南省産、懷慶地黄)、山茱萸 (Sansyuyu), *Cornus officinalis* SIEB. et ZUCC. (中国河南省産、肉山茱萸)、山薬 (Sanyaku), *Dioscorea batatas* DECNE. (中国河南省産、懷山薬)、沢瀉 (Takusha), *Alisma orientale* JUZEPCZUK (中国四川省産、川沢)、牡

丹皮 (Botanpi), *Paeonia moutan* SIMS. (中国安徽省産、鳳牡丹)、桂皮 (Keihi), *Cinnamomum obtusifolium* NEES (ベトナム産、広南桂皮)、芍薬 (Shakuyaku), *Paeonia lactiflora* PALL. (日本新潟県産、大潟芍薬)、川芎 (Senkyuu), *Cnidium officinale* MAKINO (日本北海道産、川芎)、滑石 (Kasseki), *Hydrated halloysite* (中国福建省産、軟滑石)、阿膠 (Akyou), *Equus asinus* L. (中国山東省産、山東阿膠)

本論文の要旨は第 14 回和漢医薬学会大会 (大阪) において発表した。

## References

- 1) Kanetake, H.: Progress of endocrine therapy for prostate cancer and results. *Jpn J Cancer Chemother.* **23**, 413-417, 1996.
- 2) Akakura, K., Akimoto, S., Ohki, T., Shimazaki, J.: Antiandrogen withdrawal syndrome in prostate cancer after treatment with steroidal antiandrogen chlormadinone acetate. *Urology* **45**, 700-705, 1995.
- 3) Sartor, O., Cooper, M., Weinberger, M., Headlee, D., Thibault, A., Tompkins, A., Steinberg, S., Figg, W. D., Linehan, W. M. and Myers, C. E.: Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of "hormone-refractory" prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* **86**, 222-227, 1994.
- 4) Edited by Kosoto, H., Mayanagi, M.: Genshisaiseihou (蔵氏済生方). *Wakokukansekiishoshuusei* (和刻漢籍医書集成) **4**, 37, Entapuraizu (エンタプライズ), Tokyo, 1988.
- 5) Koyama, S.: Classical Sources of Kampo Formulae Kihi to and Kami-kihi to. *Nihon Toyo Igaku Zasshi* **47**, 469-475, 1996.
- 6) Edited by Kosoto, H., Mayanagi, M.: Saiseizensho (済生全書). *Wakokukansekiishoshuusei* (和刻漢籍医書集成) **12**, 99, Entapuraizu (エンタプライズ), Tokyo, 1988.
- 7) Yakazu, D.: Kesshoubangenshoueishihanbyou no kanmpo chiryohou (血小板減少性紫斑病の漢方治療法). *Kampo no rinshou* (漢方の臨床) **20**, 214-217, 1973.
- 8) Kondou, T., Yasuda, K., Nishida, T., Hiraizumi, Y., Fujii, H.: Kihi-to nite keikaryoukouna Manseigatatokuhatsuseikesshoubangenshoueishi shihanbyou no 2 shounirei (帰脾湯にて経過良好な慢性型特発性血小板減少性紫斑病の 2 小児例). *Gendaitouyoniigaku* (現代東洋医学) **11**, 128-131, 1990.
- 9) Murakami, H., Nakanishi, K., Kaneko, H.: Nanchiseihinketsu Tokuni Saiseifuryouseihinketsu ni taisuru Kihi-to no kouka (難治性貧血、特に再生不良性貧血に対する帰脾湯の効果). *Shindan to Shinyaku* (診断と新薬) **21**, 2341-2349, 1984.
- 10) Tsukagoshi, S., Hashimoto, Y., Fujii, G., Kobayashi, H., Nomoto, K. and Orita, K.: Krestin (PSK). *Cancer Treat. Rev.* **11**, 131-155, 1984.
- 11) Fujii, T., Kano, T., Saito, K., Kobayashi, Y., Iijima, H., Matsumoto, T., Yoshikumi, C., and Taguchi, T.: Effect of PSK on prohibited immunity of splenectomized mice. *Anticancer Res.* **7**, 845-848, 1987.
- 12) Kamisato, J. K. and Nowakowski, M.: Morphological and biochemical alterations of macrophages produced by a glycan, PSK. *Immunopharmacol.* **16**, 89-96, 1988.