

報告

2022 年度 Lehmann プログラム成果報告

ダサチニブによる口内炎副作用に対する 半夏瀉心湯含嗽の有効性を示した一症例

溝口浩晃^{1,2}, 幸龍三郎^{3*}, 松本崇宏⁴, 今西孝至⁵, 辻本雅之⁶

¹ 株式会社ゆうホールディングス

² 京都薬科大学 履修証明プログラム

³ 京都薬科大学 生化学分野

⁴ 京都薬科大学 公衆衛生学分野

⁵ 京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター

⁶ 京都薬科大学 臨床薬学分野

問題点 (P) : ダサチニブ錠の副作用として繰り返し発現する口内炎による痛みの訴えを薬剤師が確認した。これまでも主治医に相談した経緯を確認したが、積極的な対症療法の実施はなく経過観察であった。保険薬局にも相談し、一般用医薬品の外用剤で対応したこともあったが著効せず、再度口内炎症状について相談があったため別の対応が必要と考えた。ダサチニブによる口内炎に対する治療法は確立されていない。

評価 (A) : 近年、半夏瀉心湯の含嗽が、抗がん剤治療により発症した口内炎に有効であることが報告されており、これまで著効しなかった一般用医薬品の外用剤に変わり改善できる可能性がある。

実施内容 (P) : 一般用医薬品の半夏瀉心湯を使用した含嗽を提案した。

成果 (O) : 保険薬局の薬剤師による、一般用医薬品である半夏瀉心湯の含嗽の処方提案が、ダサチニブによる口内炎の副作用を軽減した可能性が示唆された。

キーワード : ダサチニブ, 口内炎, 半夏瀉心湯, 一般用医薬品, 保険薬局

受付日 : 2023 年 3 月 16 日, 受理日 : 2023 年 3 月 16 日

症例の背景

患者 : 50 歳代, 女性

現病歴 : X-4 年 12 月から慢性骨髄性白血病

* 連絡先 :

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 生化学分野

治療のためダサチニブ錠の服薬を開始したが、副作用として 2 週間単位で繰り返し発現する口内炎による痛みの訴えを薬剤師が確認した。これまでも血液内科主治医に相談した経緯を確認したが、積極的な対症療法の実施はなく経過観察であった。薬局にも相談し、一般用医薬品の外用剤で対応したこともあったが著効しなかった。X-2 年 7 月に再度口内炎について聴

取し発現を確認した。X年4月に口内炎の対応について患者から相談があった。

既往歴：慢性骨髄性白血病，C型肝炎

服薬情報：ダサチニブ錠 50 mg

1回2錠（1日2錠）

1日1回 朝食後

主訴：2週間単位で繰り返す口内炎，

痛みによる食事摂取不良

症例の臨床変化

ダサチニブは慢性骨髄性白血病，再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の治療に使用される抗がん剤である。ダサチニブは，BCR-ABLの他にも，Srcファミリーキナーゼ等の複数の酵素を阻害することが知られている¹⁾。その作用機序は，特定のチロシンキナーゼのキナーゼドメインにあるATP結合部位においてATPと競合する。ダサチニブの添付文書では口唇炎，口唇水疱，口内炎の副作用頻度は10%未満である¹⁾。

本症例の患者の口内炎の程度をCTCAE ver. 4.0²⁾で評価すると，一度医師の診察があること，評価時から増悪がないこと，中程度から高度の痛みがあること，経口摂取に支障があること，からGrade2-3に該当すると考えられる（表1）。本症例の患者はダサチニブ単剤で治療しており，当薬局で観察を開始してから少なくとも4年間，繰り返す口内炎に悩まされていた。主治医より口内炎の対症療法薬は処方されていなかったこと，これまでの一般用医薬品の外用薬

による対応では十分な改善が得られなかったため，今回，薬剤師として介入に至った。

分子標的薬であるダサチニブの口内炎発症機序は殺細胞性の抗がん剤とは異なり未だ明らかになっていないが，いずれにおいても抗がん剤治療は免疫力を低下させるため，口腔内の細菌，ウイルスによる日和見感染を引き起こすことが考えられる。抗がん剤による口内炎に対する治療法は確立されておらず，その対策として予防が重要であると考えられている³⁾。我が国の口内炎予防に使用できる医療用医薬品には，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物に重曹やリドカインを混合し調製した医療機関における院内製剤である含嗽剤等が存在するが³⁾，使用の際において患者側の利便性に乏しい点が課題である。保険適応のある内服薬では，スクラルファートやアルギン酸ナトリウムの有効性も報告されているが，口内炎の予防目的には全て承認適外使用に該当する³⁾。近年，漢方薬のひとつである半夏瀉心湯の含嗽が，抗がん剤治療により発症した口内炎に有効であることが報告されている⁴⁾。医療用医薬品の半夏瀉心湯は口内炎に対して使用する場合，口に含んでゆっくり服用する用法が保険適応で承認されている⁵⁾。また，半夏瀉心湯は一般用医薬品としても流通していることから，患者の意思で購入することができる。

今回の介入では患者が口内炎に対する対応を希望していること，主治医の介入がなかった点を考慮し，保険薬局で取り扱うことができる一般用医薬品の半夏瀉心湯を使用した含嗽を提案した。含嗽での用法用量は患者の生活を考慮し，

表1 CTCAE ver. 4.0による口腔粘膜障害の重症度評価

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
症状がない，または軽度の症状がある；治療を要さない	中等度の疼痛；経口摂取に支障がない；食事の変更を要する	高度の疼痛；経口摂取に支障がある	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

1日2-3回, 1回1包2.5gを水又は微温湯50mL程度に溶解し, 10-30秒間含嗽するよう指導した。

2ヶ月後の来局時に, 半夏瀉心湯の含嗽効果を確認した。口内炎の持続期間は1週間程度から十数日で改善がみられ, 発現部位も口腔全般から局所に留まったことから, CTCAEver. 4.0のGrade 1-2への改善傾向がみられた。本人より半夏瀉心湯の含嗽の継続希望を確認したため, 持参された処方箋に対して疑義照会にて処方医に半夏瀉心湯含嗽の効果を情報提供することにより, ダサチニブに半夏瀉心湯エキス顆粒が併用薬として処方追加となった。

考察

殺細胞性の抗がん剤治療を行うと, 口腔粘膜において, DNA損傷が誘導されるとともに, 活性酸素が産生される⁴⁾。その後, 口腔上皮細胞やマクロファージからインターロイキン-1β (IL-1β) や腫瘍壊死因子 (TNF-α), プロスタグランジン E₂ (PGE₂) 等の炎症性メディエーターが産生され, これらの炎症性メディエーターは細胞死を誘導することにより上皮細胞を脱落させ, 潰瘍を形成する。また, 抗がん剤による口

内炎は低栄養, 骨髄抑制などの免疫低下, 抗がん剤のアレルギー反応によって生じる場合もある³⁾。

分子標的薬であるダサチニブの口内炎発症機序は未だ明らかにされていないが, ダサチニブは好中球の機能抑制をもたらすことが示されている⁶⁾。また, ダサチニブをはじめとするSrcチロシンキナーゼ阻害剤をケラチノサイトに処理すると生存が低下する報告もある⁷⁾。これらの作用により, 皮膚同様の組織構造を示す口腔粘膜の障害, あるいは免疫細胞機能の低下による二次的に感染しやすい状況等が口内炎の発症に関与していると考えられる。

半夏瀉心湯は7つの生薬 (半夏, 黄芩, 乾姜, 人参, 甘草, 大棗, 黄連) から構成される漢方薬であり (図1), これらの生薬成分である黄連の berberine, 黄芩の baicalin および wogonin, 乾姜の [6]-shogaol が, それぞれ異なる作用点を介して PGE₂ 産生を抑制することが報告されている⁸⁾。また, 抗がん剤投与後に口腔内粘膜下層に酢酸を注入して口内炎を発症させた Golden Syrian Hamster の口内炎が, 半夏瀉心湯投与により有意に改善されたと報告されている⁹⁾。このように, 半夏瀉心湯は殺細胞性の抗がん剤による口内炎発症を抑制することが示唆されている。本症例においては, 分子標的薬で

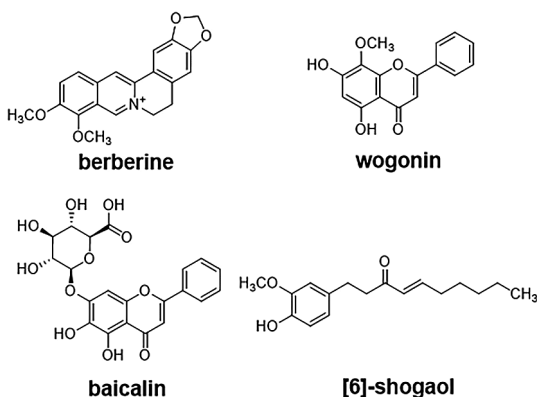


図1 半夏瀉心湯の構成生薬である黄連, 黄芩, 乾姜の主成分の化学構造

あるダサチニブによって生じる口内炎に半夏瀉心湯が有効であった可能性があり、半夏瀉心湯がダサチニブによって生じる炎症カスケードを抑制することで口内炎の発症抑制をもたらした可能性が推測される。

本症例のダサチニブによる口内炎に対する半夏瀉心湯の含嗽の有効性は、今後も追跡が必要であるが、確立した治療法のない抗がん剤による口内炎の治療法として有効な選択肢の1つとなる可能性がある。

本症例の成果

薬剤師による半夏瀉心湯の含嗽の処方提案がダサチニブによる口内炎の副作用を軽減した可能性がある症例を経験した。また、保険薬局で扱うことのできる一般用医薬品でも本症例のように抗がん剤による口内炎の副作用対策を実施することができる可能性についても示唆された。

Lehmann プログラムを振り返って

日々進歩し続ける医療分野において、地域の住人や来局される患者に対してより良い医療情報、薬物治療を提供するためには、医学、薬学等の文献調査や、基礎科学の視点でみた薬学的考察が非常に重要であると実感した。今回の症例のように、薬局に来局される患者の中には、症状に苦しみながらも対処する方法がないと諦めているケースや、医師から治療として対処を必要とされていないケースもある。そのような患者に対して、かかりつけ薬局として定期的な副作用発現の確認や、新しい薬学的介入を行うことは患者の課題解決に繋がる。本患者の症例報告を通して、薬学的知見に基づいた考察を行う事による薬局薬剤師の介入を実施できた。ま

た、本プログラムは症例報告書の書き方はもちろんの事、基礎科学、リーダーシップについて考える等、非常に多方面から学べる良い機会となった。Lehmann プログラムの参加を通じて学んだ事を日々の業務に落とし込み、保険薬局のクリニカルクエスチョンを主体的に発見し、患者のために課題解決し続ける保険薬剤師でありたい。

【引用文献】

- 1) ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社：スプリセル[®]錠 添付文書（2022年7月改訂，第1版）。
- 2) 日本臨床腫瘍研究グループ. 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（2009年5月28日）.
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf（閲覧日 2023年3月2日）。
- 3) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 抗がん剤による口内炎（平成21年5月）. <https://www.pmda.go.jp/files/000145819.pdf>（閲覧日 2023年3月8日）。
- 4) 宮野加奈子, 河野透, 上園保仁. 抗がん剤治療による口内炎に対する半夏瀉心湯の効果～明日の口内炎患者のために～. 日薬理誌. **2015**, 146, 76–80.
- 5) 株式会社ツムラ：ツムラ半夏瀉心湯エキス顆粒（医療用） 添付文書（2017年1月改訂，第9版）。
- 6) Krisztina Futosi, Tamás Németh, Robert Pick, Tibor Vántus, Barbara Walzog, Attila Mócsai. Dasatinib inhibits proinflammatory functions of mature human neutrophils. *Blood*. **2012**, 119(21), 4981–4991.
- 7) Monika Jost, Teresa M. Huggett, Csaba Kari, Lawrence H. Boise, Ulrich Rodeck. Epidermal growth factor receptor-dependent control of keratinocyte survival and Bcl-xL expression through a MEK-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276(9), 6320–6326.
- 8) Toru Kono, Atsushi Kaneko, Chinami Matsumoto, Chika Miyagi, Katsuya Ohbuchi, Yasuharu Mizuhara, Kanako Miyano, Yasuhito Uezono. Multitargeted effects of hangeshashinto for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis on inducible prostaglandin E2 production in human oral keratinocytes. *Integr Cancer Ther.* **2014**, 13(5), 435–445.
- 9) Takashi Ogihara, Masato Kagawa, Rintarou Yamanaka,

Satoshi Imai, Kotaro Itohara, Daiki Hira, Shunsaku Nakagawa, Atsushi Yonezawa, Michiho Ito, Takayuki Nakagawa, Tomohiro Terada, Kazuo Matsubara. Preparation and pharmaceutical properties of hange-

shashinto oral ointment and its safety and efficacy in Syrian hamsters with 5-fluorouracil-induced oral mucositis. *J. Nat. Med.* **2023**, 77(1), 53–63.