

nerve-ligated mice was higher than that under inflammatory pain, whereas the optimal doses for fentanyl and oxycodone under a neuropathic pain-like state and an inflammatory pain-like state were similar. Under these conditions, the antihyperalgesic effect induced by fentanyl in mice with sciatic nerve ligation rapidly disappeared during the consecutive administration of fentanyl (0.03 mg/kg), whereas the potencies of morphine (3 mg/kg) and oxycodone (0.5 mg/kg) with regard to their antihyperalgesic effects were preserved in nerve-ligated mice even after repeated s.c. treatment with morphine or oxycodone. Furthermore, even relatively higher doses of fentanyl (0.056–0.17 mg/kg) failed to reverse the hyperalgesia in sciatic nerve-ligated mice under the consecutive administration of fentanyl (0.03 mg/kg). Consistent with these results, the dose-response curve for G-protein activation induced by fentanyl was significantly shifted to the right and its maximal response was dramatically decreased in membranes of the spinal cord of nerve-ligated mice following the repeated injection of fentanyl (ligation-fentanyl group) compared with those in the sham-fentanyl and ligation-saline group. In contrast, these phenomena were not observed in nerve-ligated mice with the repeated administration of morphine or oxycodone. These findings provide evidence that the consecutive injection of fentanyl, unlike morphine and oxycodone, may extensively induce the development of tolerance to its antihyperalgesic effect under a persistent pain state. This event could be associated with the repeated administration of fentanyl-induced functional desensitization of MORs under a neuropathic pain-like state.

Several lines of evidence indicated that, in response to a pain stimulus, endogenous  $\beta$ -endorphin is released within some brain regions (Zubieta *et al.* 2001). We previously reported that  $\beta$ -endorphin released in the ventral tegmental area is a key factor in regulating the dysfunction of MOR to negatively modulate opioid reward under a neuropathic pain-like state (Niikura *et al.* 2008). Therefore, we next examined using  $\beta$ -endorphin KO mice whether a lack of  $\beta$ -endorphin expression could affect fentanyl-induced tolerance to antinociception under a neuropathic pain-like state. These  $\beta$ -endorphin KO mice showed no changes in the expression of other peptide products (e.g. ACTH and MSH) from the POMC gene (Rubinstein *et al.* 1996). With  $\beta$ -endorphin KO mice, we began by investigating whether a deletion of the  $\beta$ -endorphin gene could influence the development of a neuropathic pain-like state induced by sciatic nerve ligation in mice. As a result, there were no differences in decreased thermal hyperalgesia or increased tactile allodynia between  $\beta$ -endorphin KO and WT mice. Under these conditions, the fentanyl-induced antihyperalgesic tolerance under sciatic nerve ligation was abolished in  $\beta$ -endorphin KO mice. In addition, the reduced activation

of G-proteins by fentanyl observed in the spinal cord of nerve-ligated mice after the repeated s.c. injection of fentanyl was dramatically suppressed in the spinal cord of nerve-ligated  $\beta$ -endorphin KO mice treated with the optimum dose of fentanyl for 14 days. These results suggest that released endogenous  $\beta$ -endorphin, in response to long-lasting pain, may play a critical role in the fentanyl-induced antihyperalgesic tolerance under a neuropathic pain-like state.

It has been widely accepted that receptor desensitization appear to play a key role in the development of opioid tolerance (Bohn *et al.* 2000; Gainetdinov *et al.* 2004; Walwyn *et al.* 2004). Furthermore, it has been considered that opioid tolerance is, in part, the end result of internalized MORs (Whistler & von Zastrow, 1998, 1999; Claing *et al.* 2002; Kieffer & Evans 2002; Koch *et al.* 2005; Zollner *et al.* 2008). The initial process in these events is the phosphorylation of intracellular domains of MOR. Phosphorylated MORs are mostly internalized via clathrin-coated pits into early endosomes and subsequently dephosphorylated by intracellular protein phosphatases. The dephosphorylated MORs might either be recycled to the plasma membrane or transported to lysosomes for degradation. A growing body of evidence suggests that among diverse serine (Ser)/threonine (Thr) residues of the intracellular domain of MOR, the phosphorylation of Ser 375 in the mouse MOR is essential for the internalization of MORs (Schulz *et al.* 2004). In a previous study, we found that repeated treatment with fentanyl, but not morphine, resulted in an increase in the levels of phosphorylated-MOR (Ser 375) associated with the enhanced inactivation of protein phosphatase 2A and a reduction in Rab4-dependent MOR resensitization in the spinal cord of mice that showed inflammatory pain (Imai *et al.* 2006). Although further studies are still needed, the present study raise the possibility that released  $\beta$ -endorphin within the spinal cord may result in a loss of the coordinated balance between processes that govern the desensitization, internalization and resensitization of MORs. This phenomenon could be associated with the mechanism that underlies the rapid development of tolerance to fentanyl under a neuropathic pain-like state.

## CONCLUSION

We have demonstrated that repeated treatment with fentanyl at an excessive dose causes a rapid antihyperalgesic tolerance in sciatic nerve-ligated mice, whereas morphine and oxycodone do not produce this phenomenon. This condition may reflect the clinical observation that tolerance to morphine analgesia is not a major concern when patients suffer from severe pain. In addition, the discrepancy between the present findings and classical basic understanding that chronic morphine treatment is

believed to lead to severe analgesic tolerance may result from the fact that most previous studies concerning molecular events in opioid tolerance have been performed using an excessive dose of MOR agonists in naive rodents. Furthermore, the present findings strongly indicate that  $\beta$ -endorphin within the spinal cord may be involved in the prolongation of the fentanyl-induced desensitization of MORs. This phenomenon may explain the high degree of tolerance to fentanyl-induced antihyperalgesia under a neuropathic pain-like state in rodents.

#### Authors Contribution

NM, HM, UY, DLA, ST designed the study. NM, IS wrote the manuscript. IS, NA, OA, AM, RM, SY, KN performed the experiments. IS, NA, OA, AM, RM, SY, KN performed the data analysis. All authors have critically reviewed content and approved final version submitted for publication.

#### References

- Bohn LM, Gainetdinov RR, Lin FT, Lefkowitz RJ, Caron MG (2000) Mu-opioid receptor desensitization by beta-arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence. *Nature* 408:720–723.
- Claing A, Laporte SA, Caron MG, Lefkowitz RJ (2002) Endocytosis of G protein-coupled receptors: roles of G protein-coupled receptor kinases and beta-arrestin proteins. *Prog Neurobiol* 66:61–79.
- Gainetdinov RR, Premont RT, Bohn LM, Lefkowitz RJ, Caron MG (2004) Desensitization of G protein-coupled receptors and neuronal functions. *Annu Rev Neurosci* 27:107–144.
- Haberstock-Debic H, Kim KA, Yu YJ, von Zastrow M (2005) Morphine promotes rapid, arrestin-dependent endocytosis of mu-opioid receptors in striatal neurons. *J Neurosci* 25:7847–7857.
- Imai S, Narita M, Hashimoto S, Nakamura A, Miyoshi K, Nozaki H, Hareyama N, Takagi T, Suzuki M, Suzuki T (2006) Differences in tolerance to anti-hyperalgesic effects between chronic treatment with morphine and fentanyl under a state of pain. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 26:183–192.
- Kieffer BL, Evans CJ (2002) Opioid tolerance-in search of the holy grail. *Cell* 108:587–590.
- Koch T, Widera A, Bartsch K, Schulz S, Brandenburg LO, Wundrack N, Beyer A, Grecksch G, Hollt V (2005) Receptor endocytosis counteracts the development of opioid tolerance. *Mol Pharmacol* 67:280–287.
- Malmberg AB, Basbaum AI (1998) Partial sciatic nerve injury in the mouse as a model of neuropathic pain: behavioral and neuroanatomical correlates. *Pain* 76:215–222.
- Minnis JG, Patierno S, Kohlmeier SE, Brecha NC, Tonini M, Sternini C (2003) Ligand-induced mu opioid receptor endocytosis and recycling in enteric neurons. *Neuroscience* 119:33–42.
- Narita M, Mizoguchi H, Suzuki T, Dun NJ, Imai S, Yajima Y, Nagase H, Tseng LF (2001) Enhanced mu-opioid responses in the spinal cord of mice lacking protein kinase Cgamma isoform. *J Biol Chem* 276:15409–15414.
- Niikura K, Narita M, Nakamura A, Okutsu D, Ozeki A, Kura-hashii K, Kobayashi Y, Suzuki M, Suzuki T (2008) Direct evidence for the involvement of endogenous beta-endorphin in the suppression of the morphine-induced rewarding effect under a neuropathic pain-like state. *Neurosci Lett* 435:257–262.
- Raynor K, Kong H, Chen Y, Yasuda K, Yu L, Bell GI, Reisine T (1994) Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. *Mol Pharmacol* 45:330–334.
- Rubinstein M, Mogil JS, Japon M, Chan EC, Allen RG, Low MJ (1996) Absence of opioid stress-induced analgesia in mice lacking beta-endorphin by site-directed mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:3995–4000.
- Schulz S, Mayer D, Pfeiffer M, Stumm R, Koch T, Hollt V (2004) Morphine induces terminal micro-opioid receptor desensitization by sustained phosphorylation of serine-375. *EMBO J* 23:3282–3289.
- Seltzer Z, Dubner R, Shir Y (1990) A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 43:205–218.
- Ventafredda V, De Conno F (1981) Organizing pain control and rehabilitation service in a cancer centre. *Int Rehabil Med* 3:149–154.
- Walwyn WM, Keith DE, Jr, Wei W, Tan AM, Xie CW, Evans CJ, Kieffer BL, Maidment NT (2004) Functional coupling, desensitization and internalization of virally expressed mu opioid receptors in cultured dorsal root ganglion neurons from mu opioid receptor knockout mice. *Neuroscience* 123:111–121.
- Whistler JL, von Zastrow M (1998) Morphine-activated opioid receptors elude desensitization by beta-arrestin. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:9914–9919.
- Whistler JL, von Zastrow M (1999) Dissociation of functional roles of dynamin in receptor-mediated endocytosis and mitogenic signal transduction. *J Biol Chem* 274:24575–24578.
- Zangen A, Herzberg U, Vogel Z, Yadid G (1998) Nociceptive stimulus induces release of endogenous beta-endorphin in the rat brain. *Neuroscience* 85:659–662.
- Zollner C, Mousa SA, Fischer O, Rittner HL, Shaqura M, Brack A, Shakibaei M, Binder W, Urban F, Stein C, Schafer M (2008) Chronic morphine use does not induce peripheral tolerance in a rat model of inflammatory pain. *J Clin Invest* 118:1065–1073.
- Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS (2001) Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 293:311–315.

# がん患者の症状緩和のために —がん悪液質の予防,症状改善をめざす基礎医学研究

独立行政法人国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野分野長

上園 保仁

## はじめに

2009年より始まった基礎医学セミナーでは、基礎医学研究が臨床医学にどのように結びついているか、そしてがん患者のために活かされているかについて紹介させていただいています。第1回セミナーでは、「がん患者の生活の質(quality of life: QOL)の向上をめざして、基礎医学研究者も積極的にがんの痛みなどの基礎研究に携わり、そこで明らかとなった知見が臨床の現場で活かされるようになれば、その具体的な研究を今後のセミナーでご紹介いたします」と結びました。そのなかで、がん患者のQOLを下げるものは痛みに止まらず疲労感、倦怠感、食思不振、不眠、便秘、嘔気嘔吐などたくさんの症状があることをお伝えしました。倦怠感、衰弱感、食思不振といった一連の症状は、進行がん患者の「悪液質」と呼ばれる症状で多くみられます。

今回は、進行がん患者の約50～60%にみられる「がん悪液質」について、がん悪液質の病態の説明、そしてがん悪液質の予防ならびにその症状改善のためにどのような基礎・臨床医学の橋渡し研究が行われているのかについてご紹介いたします。

## がん悪液質とは

悪液質は、食思不振、体重減少、特に筋肉量の減少を主症状として、疲労感、倦怠感を伴い、ま

た血中炎症性サイトカインレベルなどに異常がみられる消耗性の疾患です。体重減少に関しては「飢餓」の状態と変わらないのですが、飢餓では基礎代謝、糖代謝が低下しているのに対して悪液質ではむしろ基礎代謝や糖代謝が亢進すること、また飢餓では脂肪組織の減少が主にみられるのに対し、悪液質では筋肉量の低下が著明であることなど、悪液質は単なる食思不振や栄養不足のために体重減少を伴う症状ではないことが知られています。この悪液質は、がん患者以外に慢性呼吸器疾患や慢性心臓病、慢性腎臓病の患者などでもみられます。がん悪液質は終末期のがん患者では50～60%に認められますが、近年明らかになってきたのは、がん悪液質患者は明らかに予後が悪く、さらにはがん悪液質自体が原因で死亡する患者ががん死亡の20%を占めるということです。すべてのがん腫でがん悪液質の報告がみられますが、特に肺臓がん、胃がん患者にがん悪液質の傾向が高く(両がん患者とも約80%)、ほかに食道がん、頭頸部がん、大腸がん患者もがん悪液質を伴うことが多いことが報告されています。

がん悪液質の研究報告を調べますと、がん悪液質を予防し症状の改善を行うことは、がん患者のQOLを向上させるのみならず生命予後を長く示されています。つまり、がん悪液質にならない、あるいは発症時期を遅らせる、発症してもできるだけ症状を軽くするという治療は、患者のために有効であるということです。ところが、がん悪液質の予防、治療には決定的なものがないのが現状です。

そもそもがん悪液質の成因、素因といったものは、がん細胞自体が出す何らかのファクターによるもの、がん細胞からのファクターに反応して起こる宿主の免疫、代謝異常などの二次性反応によるものなど、さまざまな原因が報告されてはいるものの、その本質はほとんどわかっていません。したがって、原因がはっきりしないのでそれに対する予防法、治療法もわからないということです。

### ■ がん悪液質の診断基準

2008年に悪液質の診断基準が示されました。それによると、12ヵ月以内に5%以上体重が減少し、加えて筋力低下、疲労などの症状の5つの基準のうち3つ以上を満たすこと、と定義されています(図1)<sup>3)</sup>。

また、ごく最近新たな分類も提唱されています。それによると、がん悪液質が前悪液質(pre-cachexia)、悪液質(cachexia)、治療不応性悪液質(refractory cachexia)の3種に分類されています<sup>4)</sup>。がん患者の悪液質は早期に対応すればするほどその改善が顕著であることを考えると、がん

悪液質の早期診断、そして早期介入はとても重要です。前悪液質として定義される基準が導入されると着実な早期診断ができると思われるので、がん患者にとっても介入を行う医療サイドとしても、この基準の導入は望まれるところです。また、がん悪液質への薬効を検討する臨床試験においても、どのがん患者に対してどのタイミングでどのような薬剤の治療を行うかという詳細な基準を設定できることにもなり、正確な薬効評価が生まれるものと期待されます。

### ■ がん悪液質治療の具体例 (研究中であるものも含む)

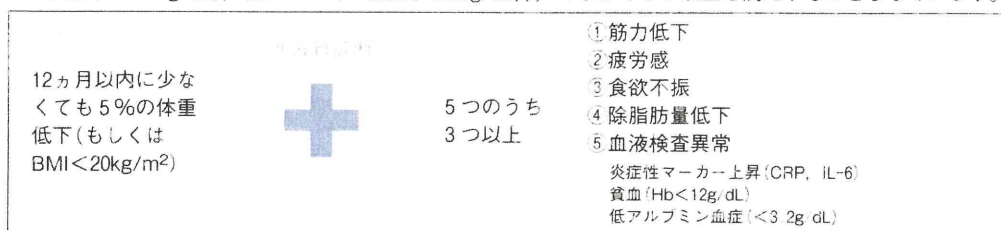
悪液質を有しているがん患者にはその基礎疾患であるがんが存在するのは明白であり、もちろんその基礎疾患が治癒できれば悪液質は消失します。しかし、がん本体の治癒は、手術で取り除けない例や、また抗がん剤治療を含む内科的治療はまだ完璧ではないこともあり、とても困難な課題です。がん悪液質の患者に対しては食思不振の改善や体重減少を防止する薬物療法が行われることになりましたが、栄養面での工夫、改善もまた重要な治療介入ポイントです。

#### がん悪液質とは

がん悪液質とは、食思不振ならびに体重減少(体脂肪量に加え筋肉量が減少した状態)を主徴とする病態です。そのほかに疲労感、筋力低下、虚脱感などを伴います。

2008年の悪液質診断基準では、

1. 12ヵ月以内に5%の体重低下のあることに加え、
2. ①筋力低下、②疲労感、③食思不振、④除脂肪量低下、⑤血液検査異常(炎症性マーカー上昇(CRP、IL-6)、貧血(Hb<12g/dL)、低アルブミン血症(<3.2g/dL))、のなかで3つ以上を満たすものとなっています。



#### 図1 がん悪液質の診断基準

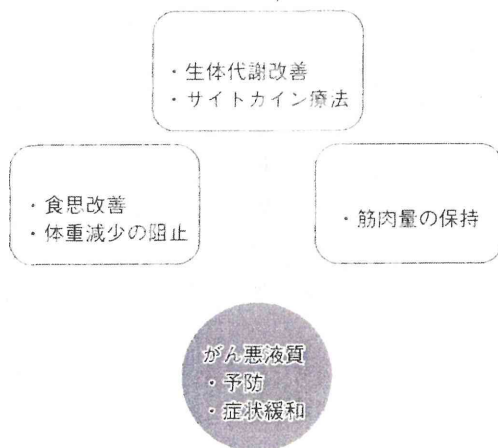
CRP：C反応性蛋白、IL：インターロイキン、Hb：ヘモグロビン

(文献3より一部引用)



悪液質の症状改善において、現在さまざまな薬剤が用いられています。なかにはまだ確固たるエビデンスがなく、動物実験や臨床試験の最中のもものあります。現在のところ、がん悪液質治療法を開発するためのアプローチとしては、以下の3つが考えられています(図2)。

- 1 食思不振、やせなど、摂食に伴う調節の異常が起こっているのが原因であるという仮説に基づいて、摂食ホルモンアゴニスト、あるいは満腹中枢を刺激しているホルモンの阻害薬を開発することで、食、エネルギー代謝のバランスを取る。あるいは、食思改善を期待して用いられるステロイド薬などを使用する
- 2 炎症性サイトカインをはじめとした内因性のホルモンや神経伝達物質により栄養、代謝バランスが破綻しているという仮説に基づき、エネルギー代謝異常をきたしているサイトカインなどに焦点を当てて治療を行う
- 3 がん悪液質では脂肪量、筋肉量が低下するが、筋肉量の低下こそが悪液質の諸症状を悪化させているという仮説に基づき、筋肉量を増やす、あるいは減らさないための治療を行う。



これまでに、さまざまながん悪液質治療法が動物実験、臨床試験などで試されています。現在も新たな治療候補薬が検討され、試されていますが、結論をいえば決定的な治療法、症状改善法はいまだ確立されていません。まずはがん悪液質の原因を明らかにして、そこから導かれる治療法を探っていくのが遠回りでも一番確実な方法であると思われます。

上記1～3のカテゴリーに沿って、今まで有用と思われる試されている薬剤を分類し、示します。しかし、まだエビデンスのあるものは少なく、さらに基礎研究、臨床研究が必要です。

#### 1 体重減少阻止、食思改善に働く薬剤

- ステロイド薬(プロゲステロン製剤、副腎皮質ステロイド薬(酢酸メゲストロール(本邦未承認)、メドロキシプロゲステロン、プレドニゾンなど))

現在までの基礎ならびに臨床試験を含めて食思改善、体重増加などの効果が最も明らかになっている薬剤で、実際の臨床においても食思不振のがん患者に用いられています。

- カンナビノイド製剤(ドロナビノール(合成経口カンナビノイド製剤、本邦未承認)など)

カンナビノイドは大麻から抽出された物質で、食思改善作用、制吐作用ならびに鎮痛作用を有する薬剤です。大麻より成分を抽出したもの、あるいは有効成分を合成したものが用いられています。現在のところ、本邦ではどちらのカンナビノイド製剤も使用できません。米国では合成製剤のみその使用が認められており、食思不振を改善し、体重減少を抑制したという報告があります。

- セロトニン阻害薬(シプロヘフタジンなど)

セロトニン受容体活性化が中枢における摂食シグナルを阻害することから、セロトニンの阻害薬が用いられています。

### ●グレリン(摂食ペプチド)(グレリン, RC-1291 (経口グレリン模倣薬)など)

グレリンは、1999年に成長ホルモン分泌促進因子受容体の内在性リガンドとして日本人により胃から発見・同定されたペプチド性ホルモンです。また、末梢では唯一の食思改善、体重増加作用を有するホルモンです。したがって、グレリンを体外から与えることで体重増加、食思改善を期待する研究が多くの研究室で進められています。また、グレリン作用をもつ経口製剤も多数開発されており、一部は臨床試験でその効果が試されているところです。がん悪液質の症状を改善する薬剤としてかなり有望視されている薬剤です。

### ●メラノコルチン阻害薬

メラノコルチン受容体は食欲抑制系神経を活性化させることがわかっています。したがって、その受容体を阻害することで食思改善、体重減少の阻止を期待して用いられます。しかし、まだ動物実験レベルでの研究です。

### ②生体代謝を調節する薬剤

#### ●サイトカイン製剤を基軸とした治療法

サイトカインは多彩な作用をもつ蛋白性内因性リガンドです。たくさんのサイトカインが種々のサイトカイン受容体に結合し、また多彩な生体反応を引き起こします。そのなかでも特に炎症性サイトカイン(腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)- $\alpha$ 、インターロイキン-1、インターロイキン-6など)は体重減少、筋肉量の減少などの諸症状を引き起こす原因と考えられています。したがって、これらのサイトカインの阻害薬ががん悪液質の治療薬として用いられています。しかし、まだ動物実験、治験段階でのデータしかありません。

#### ●サリドマイド製剤

1957年に発売された睡眠薬で、かつてわが国では妊婦の服用により奇形児の誕生を引き起こし、その使用が中止になった薬剤です。その後、多発

性骨髄腫にサリドマイド製剤が有効であることがわかってきました。サリドマイド製剤は動物、ヒトを用いた研究で、食思を改善すること、体重減少を阻止することがわかっています。しかし、患者の生存率の改善がみられておらず、さらに検討が必要な薬剤です。

#### ●抗体製剤、可溶性サイトカイン受容体製剤

炎症性サイトカインががん悪液質を惹起すると報告され、サイトカインの作用をブロックする抗サイトカイン抗体に効果があるのではということで研究が行われています。特に、抗インターロイキン-6抗体などは現在治験が進められているところです。また、抗インターフェロン- $\gamma$ 抗体も、動物実験においてがん悪液質症状を改善したという報告があります。そのほかにも、さまざまな抗サイトカイン抗体が動物レベルで検討されているところです。

### ③筋肉量の減少を防止する(筋肉量を増やす)薬剤

#### ●ミオスタチン阻害薬

ミオスタチンは、形質転換増殖因子(transforming growth factor: TGF)- $\beta$ のファミリーに属するサイトカインで、特に筋肉の発達を妨げる作用を有しています。したがって、このミオスタチンを阻害すると、筋肉の増量が期待されます。現在、その阻害薬を用いての筋肉量増加を期待した研究が行われているところです。

2010年、ミオスタチンのシグナルを制御している2型アクチビン受容体(ActR II B)シグナルを抑制することでミオスタチンシグナルが抑制され、結果的に筋肉の増量、体重減少の阻止、そして延命効果が得られたというマウスを用いた実験が報告されました。このことは、ActR II Bシグナルを阻害する薬剤はがん悪液質患者の症状を改善し、また延命効果をもたらす可能性を示すもので、注目に値する研究です<sup>9)</sup>。

そのほかにもたくさんの薬剤、たとえばβアドレナリン受容体アゴニスト、不飽和脂肪酸( $\omega$ -3-fatty acid)、プロスタグランジン阻害薬、エリスロポエチン、アデノシン三リン酸(ATP)、ある種のアミノ酸などにおいて、がん悪液質症状改善薬候補として動物実験ならびにヒトを用いた臨床試験が行われています。詳しくは、文献5)をご覧ください。

### ■ 国立がん研究センター研究所におけるがん悪液質改善のための基礎から臨床への橋渡し研究

私たちは、平成23年度より国立がん研究センターのプロジェクトとして、実験的に異なる手法を用いて作製した種々の動物悪液質モデルを同じ研究の上俵に上げ、統合的研究を行っていきます。1 これらの動物のがん悪液質症状は、何の異常から、あるいは何の破綻から生じているのか、2 これらの症状は何を処方すれば回復するのか、3 これらの悪液質モデルを比較して、同じものは何か、違っているものは何か、について、共同研究グループと協力して明らかにしていく予定です。動物モデルには現在、大腸がん細胞を腹膜接種して得られるもの、胃がん細胞の皮下投与、膵臓がん細胞を神経内に浸潤させるもの、p53などの遺伝子を操作して得られる悪液質モデルなどがあります。いずれの動物モデルも異なる手法で作製されていますが、体重の減少や食思不振を示すこと、さらに血中サイトカインの異常値(サイトカインの種類はさまざまです)を認めるのは共通です。

がん悪液質の症状改善には、「経験に基づいた治療」としてさまざまなものが考えられ、治療が行われています。しかし、がん悪液質動物モデルにおいて、がん悪液質症状はさまざまながん細胞を植えることで発症すること、症状の表現型は必ずしもすべて一致するものではないこと、また血中で異常値を示すサイトカインなどはかなり異なる

ることなどから考えても、がん悪液質はおそらく1つの原因で起こっているものではないと考えられます。したがって、がん患者においても、がんの種類、進行時期、患者一人ひとりそれぞれに異なる遺伝子・ゲノムなどの背景によってさまざまな病態(一見、体重減少、食思不振など同じ症状を示しているようにみえても)が引き起こされているのだと思われます。当然、がん悪液質の症状を改善する薬剤もがん患者一人ひとりで違ってくると思われます。この点についても、臨床の先生方と討論を重ねて情報を共有しながら、症状改善薬の開発を行っていきたいと考えています。

いずれにしても、がん悪液質症状はそれを改善することで終末期患者のQOLを改善するだけでなく、予後についてもそれを延長することができます。国立がん研究センター研究所においては、前述した数種類のがん悪液質モデル動物を用いた統合的基礎研究を行うことで、がん患者に福音となる薬剤の開発が迅速に行えればと期待しています。また、がん悪液質の症状改善に効果的な薬物処方や効果的な手段を一刻も早く開発することが望まれていることは明白であり、それに応えるためにも基礎研究を臨床につなげることができるよう、身を引き締めて研究を行っていききたいと思います。

### ■ 第6回国際悪液質学会in神戸 (6th CACHEXIA CONFERENCE in KOBE)

2011年12月5～7日の3日間、神戸で第6回国際悪液質学会が開かれます(会長：乾 明夫先生(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心身内科学教授))<sup>7)</sup>。この学会は、2年おきに世界各地で開催されているもので、2000年に第1回が開かれ、第5回は2009年にスペインのバルセロナで開催されました。

2011年は特に、1 悪液質と種々の疾病、2 悪液質の病態生理と生化学、3 悪液質の治療、4 悪液



質ならびに筋肉減少症の定義および診断基準、などのコンセンサスについて発表・討論が行われる予定です。がん悪液質に限らず、さまざまな疾患に伴う悪液質の研究がここ日本で行われることとなりますが、興味のある方は是非当学会について参加、あるいは情報のフォローをいただければと思います。また、日本での開催を期に私たちも本邦よりの研究成果を世界に発信できるようにがんばっていきたいと思っています。

## ■ おわりに

筆者の所属する国立がん研究センター研究所ががん患者病態生理研究分野では、がん悪液質の研究を進めていくために、ヒト胃がん細胞をラット皮下に移植することによりヒト胃がん悪液質モデルを作成し、がん悪液質の諸症状を改善する薬剤の研究を行っています。作製したラットは100%の確率でがん悪液質を引き起こします。がん悪液質を起こしている要因は何か、どのような薬剤ががん悪液質の症状を改善するのか、どのような(飼育環境などの)条件ががん悪液質発症を予防するのかなどについて、鋭意研究を重ねているところです。また、さまざまながん腫を用いて作製された他のがん悪液質モデルをもつ研究室とも今年度より共同研究を行いますので、これらの研究を進めていくなかで新たな、がん患者に還元できる、福音となる知見が得られればと思っています。そして、この基礎医学セミナーのシリーズで結果を報告できればと願っています。

がんの痛みにも効果を示す薬剤(特に鎮痛補助薬について)や、がん悪液質の症状改善の薬剤は、臨床の先生方の鋭い長年の観察により得られた「経験に基づいた治療」が有効であることが多く認められるのは、皆さんご存じのことと思います。われわれ基礎医学研究者は、その根拠となる

データをしっかりと提供し、治療についてエビデンスのある基盤データを構築しなければならないと考えています。がん患者病態生理研究分野も、国立がん研究センター中央病院緩和医療科・精神腫瘍科と協働して、「基礎から臨床への双方向性トランスレーショナルリサーチ」を掲げて共同研究を続けています。そして、少しでも早く研究結果ががん患者のQOL向上に寄与できればと願っています。

がん患者のQOLを低下させている痛みやがん悪液質以外のさまざまな要因、不眠や口内炎、うつを始めとしたさまざまな精神症状についても、基礎-臨床の双方向性トランスレーショナルリサーチが始まっています。次回は、がん患者のQOLを向上させるための基礎-臨床研究の新たな取り組みについて紹介させていただければと思います。

## 文 献

- 1) 上園保仁：がん対策基本法とがん疼痛基礎医学研究。がん患者と対症療法 **20** : 71-73, 2009
- 2) Tisdale MJ : Biology of cachexia. J Natl Cancer Inst **89** : 1763-73, 1997
- 3) Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al : Cachexia : a new definition. Clin Nutr **27** : 793-799, 2008
- 4) Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al : Definition and classification of cancer cachexia : an international consensus. Lancet Oncol : 2011 [Epub ahead of print]
- 5) Argilés JM, Olivan M, Busquets S, et al : Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. Cancer Manag Res **2** : 27-38, 2010
- 6) Zhou X, Wang JL, Lu J, et al : Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by Act11B antagonism leads to prolonged survival. Cell **142** : 531-543, 2010
- 7) First Announcement : 6th CACHEXIA CONFERENCE. ([http://www.lms-events.com/19\\_Flyer\\_Kobe.pdf](http://www.lms-events.com/19_Flyer_Kobe.pdf))



# がん患者の症状緩和に役立つ漢方薬 —漢方薬の有効性を示す,臨床につながる基礎研究—

独立行政法人国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野分野長  
上園 保仁

## はじめに

2009年より始まりました基礎医学セミナーも、今回で5回を数えます。がんの基礎医学研究が臨床医学にどのように結びついているか、そしてがん患者のために活かされているのかについて紹介させていただいております。前回の第4回では、がん患者の生活の質(quality of life: QOL)を下げるものは痛み、止まらず疲労感、倦怠感、食思不振、不眠、便秘、嘔気・嘔吐などたくさん症状があること、そしてこれら一連の症状は進行がん患者の「悪液質」と呼ばれる症状で多くみられることをお伝えいたしました<sup>1)</sup>。このように、がん自体によりQOLを低下させる症状が身体全体に起こりますが、くわえて抗がん剤による痛み、しびれ、嘔気・嘔吐などの副作用にも苦しみます。個々の症状に対応し症状緩和を行うことは重要ですが、身体全体に働いて症状を緩和させる方法があればさらによい……しかしながら、そのような方法はなかなかありません。

日本には、病を個別にみるのではなく人を全体的に診てその人の症状を和らげる「漢方医学」「漢方薬」というものがあるのを皆さんもご存じのことと思います。近年、科学的なアプローチにより漢方薬の作用メカニズムの一端が解明されてきました。今回は、それらの研究の紹介を通して、がん患者のもつさまざまな症状の緩和に漢方薬が役立つ可能性があることをお話いたします。

## 漢方薬とは

漢方薬は、中国1000年の歴史を経て……といわれることが多く、中国の薬と思われがちですが、「漢方: Kampo」とは、中国から日本に入ってきた中医学、そこで使われている中薬を、日本の気候風土にあわせて、また日本人の身体にあわせて江戸時代、17世紀頃より独自に発展させてきたものです。基本的には中国で生まれた薬の歴史に沿ってつくられ、用いられているものですが、あくまでも日本独自に発展を遂げた薬です。

漢方薬で現在公的医療保険の適用になっているものは148品目、そこに用いられている生薬の種類は約300種類、剤形としてはそのほとんどがエキス剤として用いられています。このさまざまな生薬の組み合わせでできている漢方薬がなぜ効くのかについて、近年科学的アプローチによる証明が次々と行われています。欧米諸国では、いわゆるエビデンスのないものについては薬として認められないのが通常です。したがって、中国、韓国、日本で用いられている漢方的医薬は、薬としてではなくサプリメントのような西洋医学の補完代替療法(complementary and alternative medicine: CAM)として評価、理解されているのみでした。しかし、日本の漢方薬に限っていえば、科学的アプローチによる基礎研究の結果、くわえて臨床研究においても質の高い試験が行われはじめており、さらに中国や韓国の薬は真似のできない、日本だけがもつ「常に同じレベルの漢方

薬を提供できるという品質管理の高さ」から、次第に欧米でも薬として認められる方向に向かっています。日本のある種の漢方薬の臨床治験は今や米国でも行われており、現在も継続中です。この結果が良好であれば、漢方薬は日本オリジナルの薬として欧米で認可され用いられることとなります。この数年で漢方薬を用いた実験結果が一流といわれる雑誌に掲載される機会が増えてきました<sup>2,3)</sup>が、漢方薬が欧米で注目されるに至ったのには、世界的にも有名な外科の雑誌「Surgery」に、漢方薬はエビデンス(科学的に検証された確かな効果)がある！という事で2009年に掲載された論文の存在があります<sup>4)</sup>。「Surgery」の編集委員長でありMayo Clinic外科教授であるサール博士も絶賛した、「Kampo Medicineは、もはや米国で盛んに研究されているCAMの1つという立場ではなく、そこから脱出した科学的なエビデンスに基づいた研究が行われている薬物である」という総説が欧米の医学界に火をつけたといつてよいでしょう。2011年11月に出版された日本の雑誌「Pen PLUS」に1冊丸ごと漢方薬が取り上げられ、詳しく説明してあります。そちらも参照していただければと思います(図1)<sup>5)</sup>。

### ■ 明らかになってきた 漢方薬の効果とそのメカニズム

漢方薬は全体的に患者の症状を緩和させるという印象があるのですが、がん患者のもつ症状のなかで、この症状、この疾患ではこの漢方薬、といった使用が行われはじめています。その一部を挙げさせていただきます。

患者にがんが見つかったときにとりうる方法は、外科手術、放射線療法、抗がん剤による治療、およびその組み合わせなどがあります。いずれの場合にも患者の全身状態に大きな影響を与えます。術後は身体の回復が大変ですし、放射線療法や抗がん剤治療にはさまざまな副作用が伴います。漢方薬は、それらによるがん患者のQOLを



図1 「Pen PLUS」表紙

低下させる症状を和らげることがこれまでの臨床医の経験から知られ、そして現在その経験が科学的アプローチにより裏打ちされつつあります。

経験と科学に基づいた漢方薬の臨床効果について、代表的な対応を紹介します。

#### 1. 外科手術の副作用

外科手術による術後の腸管の癒着、腸管運動不全、イレウスなどに対して、これらの症状緩和に大建中湯が奏効することがわかってきています。大建中湯は腸管の細胞にあるtransient receptor potential (TRP)チャネル、特にTRPV1ならびにTRPA1を活性化することにより、腸管運動を活性化させたり腸管癒着を防止することがわかりました<sup>6)</sup>。

#### 2. 放射線障害

たとえば、口腔がんや頭頸部がんでは放射線照



射が必須で、その際ほぼ100%に口腔粘膜炎が起きますが、口腔粘膜炎に半夏瀉心湯が奏効することがわかってきています。そのメカニズムについてはさまざまな仮説が挙げられていますが、現在そのメカニズム解明をわれわれの研究室も含めて一生懸命行っているところです。

### 3. 抗がん剤の副作用

抗がん剤治療を受けている患者には、食思不振、嘔気・嘔吐、毛髪が抜ける、下痢、手足のしびれなどさまざまな副作用が起きます。エビデンスをもって奏効することがわかってきた漢方薬を表1にまとめました。副作用は、抗がん剤の種類によって特異的に起こることも少なくなく、症状のそれぞれに対応する漢方薬があることがわかってきました。作用機序についてもさまざまなことが動物実験や細胞実験でわかってきており、その結果はレベルの高い雑誌に掲載されるようになりました<sup>27</sup>。

### 4. がん悪液質の症状

終末期がん患者は悪液質と呼ばれる症状を呈し、食思不振、全身倦怠感、嘔気・嘔吐、便秘、気持ちの低下が起こります。そのような患者にも、たとえば食思不振、嘔気・嘔吐に六君子湯、便秘、イレウスに大建中湯、全身倦怠感に補中益気湯、十全大補湯などがエビデンスをもって奏効することがわかってきました。鹿児島大学社会・行動医学講座の乾明夫教授のグループおよびわれわれの研究室は共同で、ラットを用いてがん悪液

質の症状改善に六君子湯が奏効すること、さらに六君子湯はがんを罹患したラットの生存を延長させることを明らかにしました<sup>8)</sup>。その結果をもとに、われわれは北海道大学を中心に肺癌Ⅳ期患者の食思不振、体重減少に六君子湯が有効かという臨床試験を計画し、2012年より行っていく予定にしています。

## わかってきた漢方薬、漢方薬成分の細胞での作用メカニズム —六君子湯を例として—

化学療法薬であるシスプラチンは、多くの臓器がんにおいてその適応を有する優れた抗がん剤です。しかしながら、患者は化学療法の副作用として嘔気・嘔吐、食思不振などをほぼ必発します。化学療法を受けている患者で、食事ができない、できても吐いてしまうというのはQOLを低下させる大きな原因の1つです。この消化器症状を和らげるのに、がんに限らず機能的な胃腸障害の改善に有効であることが知られている六君子湯が使われています。北海道大学臨床病態解明学研究室の武田安司教授は、シスプラチンを投与して食思不振になったラットを用いて、六君子湯が明らかに食思を改善すること、そしてそのメカニズムに食思改善ペプチドとして知られている内在性ホルモン、グレリン<sup>28)</sup>の増加が起こること、その作用はセロトニン2b受容体を抑制すること、さらに受容体を抑制する成分は六君子湯の8種の生薬の1つ、陳皮(温州ミカンの皮を乾燥させたもの)に含まれるヘスペリジンによって起こることを証明

表1. 各種抗がん剤による副作用に対する奏効する漢方薬

抗がん剤	諸症状	漢方薬
シスプラチン	食思不振、嘔気・嘔吐	六君子湯
オキサリプラチン	手足の冷感、しびれ	牛車腎気丸
パクリタキセル	手足の痛み、しびれ	牛車腎気丸
イリノテカン	下痢	半夏瀉心湯
ドキシソルピシン	口腔粘膜炎	半夏瀉心湯



しました<sup>2)</sup>。六君子湯の食思改善作用のメカニズムの1つがわかった瞬間でした。さらに、鹿児島大学乾教授のグループとわれわれの研究室との共同研究で、六君子湯はグレリンを分泌させるだけでなくグレリン受容体の活性を増強させることを見出しました。また、それは六君子湯の8つの生薬のなかの蒼朮に含まれるアトラクチロジンによって起こっていることを証明しました<sup>3)</sup>。このように、六君子湯に含まれる生薬が異なる経路を修飾することで、食思改善ペプチド、グレリンのシグナルを強めていることがわかったのです。有効な成分を明らかにしようとする研究はほかに大建中湯や抑肝散、牛車腎気丸などでも行われており、将来はなぜこの組み合わせで漢方薬が構成されているのかという、中国から始まり日本で発展した漢方薬の謎が解き明かされるかもしれません。「漢方薬の組み合わせの妙！」についての研究を当研究分野でもさらに進めていきたいと考えています。

注：グレリン(ghrelin)(食思改善ペプチド)

グレリンは、1999年、成長ホルモン分泌促進因子の受容体の内在性リガンドとして日本人により胃から発見同定されたペプチド性ホルモンです。食思改善、体重増加作用を有する末梢では唯一のホルモンです。したがって、グレリンを体外から与えること、さらにグレリン分泌を増やすことで体重増加、食思改善を期待する多くの研究が行われています。

## ■ 漢方薬の臨床試験

漢方薬は複数の生薬の組み合わせで構成されていること、またはっきりした作用機序がわからないことから、質の高い臨床試験というものがこれまであまり行われてきませんでした。また、質の高い試験を行うには、患者を2群に分け、どちらがどれを服用したかがわからないような方法で薬効を確認することが必要です。これはデータの偏り(バイアス)を軽減するために必要で、ランダム

化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)と呼ばれます。この試験では、どちらかに漢方薬、もう一方にプラセボと呼ばれる形・におい・味・食感と同じで有効成分のないものを服用してもらうことが必要です。そのためにはプラセボ漢方薬を用意しなければなりません、その準備は大変です。これがしっかりした臨床試験が進められていない原因の1つでもあると思われます。しかし現在では、抑肝散、牛車腎気丸、六君子湯についてプラセボを用いた臨床研究が進みつつあります。2012年には結果がわかると思いますので、今後機会をつくって紹介したいと思います。

現在、日本東洋医学会のウェブサイトアクセスすると、2010年までの統計において簡単な試験から質の高い臨床試験も含めて315の漢方薬についてのRCTがあるとの報告があります(漢方治療エビデンスレポート2010)<sup>4)</sup>。

## アンケート調査からわかる ■ がんの症状緩和における 漢方薬の重要性

筆者が班長を勤めさせていただいている、厚生労働科学研究費補助金 第3次対がん総合研究戦略事業「がん治療の副作用軽減ならびにがん患者のQOL向上のための漢方薬の臨床応用とその作用機序の解明」研究班で、2011年1～3月に全国都道府県および地域のがん診療連携拠点病院388施設ならびに緩和ケア施設をもつ病院161施設の医師を対象にアンケート調査を行いました。がん診療連携拠点病院の医師から58%、拠点病院以外の医師からは19%の有効回答をいただきました。

その結果、両者とも終末期がん患者の治療およびケアに苦慮していることはがん患者の「しびれ・感覚鈍麻」「だるさ・倦怠感」「せん妄」に対するものであり、そのような患者には61.3%の医師が何らかのかたちで漢方薬を症状緩和にすでに使用しているということがわかりました。

漢方薬を処方するに至った動機は、半数以上が



「薬物療法の選択肢が広がる」「他の治療法では効果がない」「他に適切な治療法がない」「副作用症状を改善させうる」というように、西洋医薬の補完のかたちで用いている傾向が認められました。さらに、漢方薬を処方する際に重要なことは、「漢方薬に症状緩和効果のエビデンスのあること」だと考えていることがこのアンケート調査で明らかになりました。全国の緩和ケアの医師にがん患者の症状緩和に漢方薬を使っていたかどうかについては、しっかりした科学的エビデンスを構築していかなければならないと確信しています。われわれ基礎医学研究者は、そのための努力を惜しまぬよう精進したいと思います。

### ■ 漢方薬市民公開セミナー

2011年11月26日、同上の厚生労働科学研究費補助金 第3次対がん総合研究戦略事業研究班とNPO法人キャンサーネットジャパン<sup>1)</sup>が共催で、市民公開セミナー「もっと知ってほしい、「がん」と漢方薬」のこゝろ—漢方薬の現状とこれから

ら」を開催いたしました(図2、3)

同班は、がん患者のもつ抗がん剤によるさまざまな副作用、また終末期がん患者の食思不振、痛み、倦怠感などの症状の緩和に漢方薬が有効かについて、科学的なアプローチで基礎ならびに臨床研究を行っています。一方、キャンサーネットジャパンは、がん患者を支援している組織・団体の垣根を超えて抗がん剤の作用などについて科学的エビデンスに基づいたがん情報を発信しているNPO法人です。今回は、漢方薬の科学に基づいたがん患者への効果について、市民の皆様へ研究班のデータを中心に漢方薬のことを紹介いたしました。セミナーの内容は収録され、後日編集された後ビデオとしてアップされます。11月26日当日の講演内容も、ウェブサイト「Cancer Channel」にアクセスすればご覧になることができます。

### ■ もっと知りたい漢方のこゝろ

漢方薬について特集を組んでいる雑誌「Pen

1) 厚生労働科学研究費補助金 第3次対がん総合研究戦略事業「がん治療の選択的転換によるがん患者のQOL向上のための漢方薬の臨床応用とその作用機序の解明」研究班(研究代表者:土佐保広) NPO法人キャンサーネットジャパン

**もっと知ってほしい 市民公開セミナー**  
**「がん」と漢方薬」のこゝろ**  
**漢方薬の現状とこれから**

がん治療の選択肢が広がる。がん患者のQOL向上のための漢方薬の臨床応用とその作用機序の解明。研究班(研究代表者:土佐保広) NPO法人キャンサーネットジャパン

開催日: **2011年11月26日(土)**  
 開演: **14:00~17:30**(開場 13:30)  
 場所: (独)国立がん研究センター国際研究交流館国際会議場

**参加費 無料**

● 講演料 謝金もありません。 費 30 名 無料  
 ● 3 月 250 名 (定員になり次第締め切ります)  
 定員に満たない場合は参加申し込みは、開催日当日(11月26日)午後、お電話にてご連絡ください。  
 詳細は、お電話またはお申し込みフォームをご覧ください。

図2 市民公開セミナーポスター

**もっと知ってほしい 市民公開セミナー**  
**「がん」と漢方薬」のこゝろ漢方薬の現状とこれから**

開催日: 2011年11月26日(土) 開演: 14:00~17:30(開場 13:30)

14:00-14:05	開会挨拶	NPO法人キャンサーネットジャパン 代表 川口 裕子
14:05-14:25	漢方薬ってなに?	イゲルがん治療科 阿南 保雄
14:25-14:45	母を愛した漢方薬 私が見たごの娘方	漢方薬を学ぶ 西野 勇 監修 田代 純
14:45-15:10	化学療法との副作用対策としての漢方薬	独国立がん研究センター国際研究交流館国際会議場 西野 勇
15:10-15:20	休憩	
15:20-15:45	進む漢方薬の臨床研究 計画から実施まで	北海道大学 国際医学部国際がん研究センター国際がん研究班 代表 土佐 保広
15:45-16:10	いま解明される六君子湯の食欲促進効果	独国立がん研究センター国際研究交流館国際会議場 西野 勇 監修 田代 純
16:10-16:35	がん患者の生活を向上させる漢方薬研究...はたしたら進行中?	国立がん研究センター国際研究交流館国際会議場 西野 勇 監修 田代 純
16:35-16:45	休憩	
16:45-17:25	Q&Aセッション もっと知ってほしい「漢方薬」のこゝろ	司 会 NPO法人キャンサーネットジャパン 裕子 質問者 阿南 保雄 漢方薬を学ぶ 西野 勇 北海道大学 国際医学部 国際がん研究センター 国際がん研究班 代表 土佐 保広 独国立がん研究センター国際研究交流館 西野 勇 独国立がん研究センター国際研究交流館 西野 勇
17:25-17:30	閉会挨拶	国立がん研究センター 国際がん研究交流館国際会議場 土佐 保広

図3 市民公開セミナープログラム

PLUS」<sup>5)</sup>のなかで紹介されていた漢方の最新情報を入手できるウェブサイトを下記に記します

- ・漢方が多面的にわかるポータルサイト：漢方ビュー(www.kampo-view.com)
- ・口コミ情報で利用者たちの生の声を知ることのできるサイト：QLife漢方(www qlife-kampo.jp)
- ・一般利用者向けにも幅広く対応した漢方専門学会サイト：日本東洋医学会(www.jsom.or.jp)
- ・漢方薬・生薬を紹介した専門サイト：日本漢方生薬製剤協会(www.nikkankyo.org)
- ・漢方薬を使っている医師を手軽に探すことのできるサイト：漢方のお医者さん探し(www.gokinjo.co.jp kampo)
- ・慶應義塾大学医学部で漢方薬の情報が入手できるサイト：慶應義塾大学医学部漢方医学センター(www.keio-kampo.jp)

## ■ おわりに

筆者の勤務している国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野では、ヒト胃がん細胞をラット皮下に移植することにより新たなヒト胃がん性悪液質モデルを作成し、がん悪液質の諸症状を改善する薬の研究を行っています。現在、六君子湯ががん悪液質の症状を改善するのか、また改善するとすればどんな作用機構を介しているのかについて、細胞や動物モデルを使って詳しく研究しています。研究の結果、多くのことが明らかになってきました。その結果を近いうちにお知らせできると幸いです。

がん患者は、がんそのものや抗がん剤を含むさまざまな治療により、痛みや嘔気などさまざまな症状に悩まされています。そのなかで、痛みによく薬物(特に鎮痛補助薬について)やがん悪液質の症状を改善する薬物は、臨床の先生たちの鋭い長年の観察により得られた「経験に基づいた治療」が多いのが特徴です。前回のシリーズでも取り上

げたのですが、われわれ基礎医学研究者はその根拠となるデータをしっかりと提供し、治療についてエビデンスのある基盤データを構築しなければならないと思っています。漢方薬がなぜがん患者の症状を和らげるのかについては、さまざまな臨床試験により効果があることは事実であろうことがわかりはじめていますが、しっかりと客観的で質の高い臨床試験を計画し、また漢方薬のプラセボを用いるという方法で事実を明らかにしていくこと、そして漢方薬がどのようなメカニズムで効くのかについても、生薬のどの成分が作用しているのか、生薬の組み合わせでどのようなことが起こっているのか、相加相乗効果はあるのか、などについて科学的にしっかりと説明できるよう基礎研究を進めていきたいと思っています。そして、少しでも早く基礎医学の研究結果ががん患者のQOL向上のお役に立てばと思っています。

## 文 献

- 1) 上園保仁：がん患者の症状緩和のために—がん悪液質の予防、症状改善をめざす基礎医学研究。がん患者と対療 22：58-63, 2011
- 2) Takeda H, Sadakane C, Hattori T, et al：Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. Gastroenterology 134：2004-2013, 2008
- 3) Fujitsuka N, Asakawa A, Hayashi M, et al：Selective serotonin reuptake inhibitors modify physiological gastrointestinal motor activities via 5-HT2c receptor and acyl ghrelin. Biol Psychiatry 65：748-759, 2009
- 4) Kono T, Kanematsu T, Kitajima M：Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines：is it time yet? Surgery 146：837-840, 2009
- 5) 日本で独自に発展した文化、漢方とは何か？ Pen PLUS：2011
- 6) 河野 透：海外で高い関心を集める日本の漢方薬—癌化学療法副作用対策、クローン病治療、肝線維化抑制効果—。漢方医 34：12-15,

- 2010
- 7) Kono T, Mishima H, Shimada M, et al : Preventive effect of goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy : a placebo-controlled double-blind randomized phase II study (the GONE Study). *Jpn J Clin Oncol* **39** : 817-819, 2009
- 8) Fujitsuka N, Asakawa A, Uezono Y, et al : Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. *Translational Psychiatry* **1** : e23, 2011
- 9) 日本東洋医学会：構造化抄録および構造化抄録作成論文リスト, 2011(<http://www.jsom.or.jp/medical/cbmer/index.html>)
- 10) Cancer Channel：『がんと漢方薬』のこと 漢方薬の現状とこれから, 2011([http://www.cancerchannel.jp/posts/2011-11-26\\_7199.html](http://www.cancerchannel.jp/posts/2011-11-26_7199.html))
- 11) Cancer Channel：ビデオ, 2011(<http://www.cancerchannel.jp/posts/category/video/>)



## 非ステロイド性鎮痛薬 およびアセトアミノフェン による重篤な副作用

### Severe Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Acetaminophen

国立がん研究センター研究所

鈴木雅美<sup>I)</sup>

上園保仁<sup>II)</sup>

非ステロイド性鎮痛薬 (NSAIDs) は、長期使用により胃腸、腎、心血管系などの主要臓器に毒性を示す可能性がある。一方、アセトアミノフェンは、適切に用いれば有害作用を生じることは少ないが、大量投与により肝障害を引き起こす。本稿では、臨床で汎用されているNSAIDsと、最近、用量拡大が承認されたアセトアミノフェンによる重篤な副作用の発現機序について概説する。

#### はじめに

鎮痛薬が引き起こす副作用は多岐にわたり、ときには生命を脅かす臓器障害をもたらすこともある。もっとも身近な鎮痛薬として汎用されている非ステロイド性鎮痛薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) は、胃腸、腎、心血管系などのほとんどの臓器に毒性を示す可能性がある。また最近、用量拡大が承認され、欧米と同様の処方が可能となったアセトアミノフェンは、過剰投与により重篤な肝障害が発現するおそれがある。高齢者やがんの痛みを持つ患者は、多くの疾病を併発し、

多くの薬物を服用しているため、重篤な副作用が出現しやすい。本稿では、臨床において頻繁に用いられているNSAIDsならびにアセトアミノフェンに焦点をあて、これらの鎮痛薬が起こしうる重篤な副作用について紹介する。

#### 非ステロイド性鎮痛薬

NSAIDsの鎮痛作用の発現機序は、シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) の活性化を阻害することによるプロスタグランジン (prostaglandin : PG) 類の合成抑制である<sup>1)</sup>。COXは、COX-1とCOX-2の2つが知られている。COX-1は胃腸粘膜、腎、血小板などの正常組



織に常在する酵素であり、PG産生により胃腸粘膜保護、腎血流の維持、血管拡張などの生理作用を担っている。一方、COX-2はマクロファージや血管内皮細胞などの炎症関連細胞に発現する誘導型の酵素である<sup>1)</sup>。炎症部において産生されたPGE<sub>2</sub>およびPGI<sub>2</sub>は、侵害受容性神経線維終末のPG受容体に結合し、神経線維の興奮性を高め、ブラジキニンやヒスタミンなどの発痛・起炎物質による痛み反応を増強させる。したがってNSAIDsは、主に末梢の炎症局所におけるPG作用を抑制することで鎮痛作用を発現する。また近年、病態下においてNSAIDsは、末梢のみならず中枢神経系に作用し、鎮痛効果を発現することが明らかにされている<sup>2)</sup>。

## 1. 胃腸障害

NSAIDsは、胃・食道炎、潰瘍、出血、消化管穿孔、閉塞といった幅広い範囲の胃腸障害を引き起こす<sup>3)</sup>。NSAIDsの胃腸障害の発現機序は、①直接的な胃腸粘膜バリアの破壊と、②胃腸粘膜防御機能の破綻である。胃腸障害の自覚症状は、上腹部痛、心窩部痛が最も多く、次いで吐下血、嘔気・嘔吐、食欲不振、胃部不快感であるが、突然の吐下血や穿孔症状を呈するまで無症状のこともある。ほとんどのNSAIDsは、COX-1およびCOX-2ともに阻害し、胃腸粘膜のPG産生を抑制する。COX-2選択的阻害薬の胃腸粘膜のPG産生抑制作用は確かに弱いが、十分な鎮痛作用が認められる臨床用量ではCOX-1も少なからず阻害する。American College of Gastroenterologyは、NSAIDsの胃腸障害発現の重要なリスクファクタとして、①60歳以上の高齢者、②胃腸障害の病歴を持つ患者、③通常の2倍以上の高用量の投与、④ステロイドとの併用、⑤抗凝固薬との併用の5つを挙げている<sup>4)</sup>。高

齢者や胃腸障害の病歴を持つ患者には、吸収された後に肝臓で活性型に代謝されるプロドラッグやCOX-2選択性の高い薬物、副作用発現の比較的少ないプロピオン酸系のNSAIDsを選択する。また、PG製剤であるミソプロストール（サイトテック<sup>®</sup>）、十分量のH<sub>2</sub>受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬を併用することにより、胃腸障害の発症率を軽減させることが必要である（表1）。

## 2. 腎機能障害

NSAIDsは、循環動態を介した急性腎不全を引き起こす<sup>5)</sup>。腎臓のPGは、①微小血管を拡張させ、腎血流量や腎糸球体濾過率（glomerular filtration rate：GFR）を上昇させる、②腎髄質の血流量を調節する、③遠位尿管の緻密斑でレニン分泌を促進し、血圧を上昇させる、④尿管でNa<sup>+</sup>と水の再吸収を抑制する、⑤抗利尿ホルモンであるバソプレシンの作用に拮抗し、水の再吸収を抑制する、といった生理作用を有する。腎臓においてCOX-1は、輸入細動脈、輸出細動脈、髄質に流れる血管、集合管の血管内皮細胞に存在する。一方COX-2は、腎臓では血管平滑筋や緻密斑に常在し、レニン分泌やNa<sup>+</sup>再吸収、腎血流量やGFRを調節している。NSAIDsによる急性腎不全は、腎血管拡張性のPG産生抑制による腎血流量の低下とGFRの急激な低下により引き起こされる。急性腎不全の主な症状は、浮腫、高血圧やアシドーシスである。一般に血中半減期の長い薬物にこの傾向が強いことから、腎機能障害患者や高齢者、また心不全、肝硬変、脱水状態を有する患者には、血中半減期の短い薬物や、プロドラッグであるスリンダク（クリノリル<sup>®</sup>）、または副作用発現の比較的少ないプロピオン酸系のNSAIDsを選択し、定期的な腎機能検査を行う必要がある<sup>5)</sup>（表1）。

表1 NSAIDsによる胃腸障害および腎機能障害の症状とその対策（文献4、5より引用・改変）

	症状	対策	リスクファクタ
胃腸障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>上腹部痛</li> <li>心窩部痛</li> <li>吐下血</li> <li>嘔気・嘔吐</li> <li>食欲不振</li> <li>胃部不快感</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>COX-2選択性の高い薬物、プロピオン酸系のNSAIDs、プロドラッグの選択</li> <li>PG製剤、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬の併用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 60歳以上高齢者</li> <li>② 胃腸障害の病歴を持つ患者</li> <li>③ 通常の2倍以上の高用量の投与</li> <li>④ ステロイドとの併用</li> <li>⑤ 抗凝固薬との併用</li> </ul>
腎機能障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>浮腫</li> <li>高血圧</li> <li>呼吸困難感/アシドーシス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血中半減期の短い薬物、プロピオン酸系のNSAIDs、プロドラッグの選択</li> <li>*定期的な腎機能検査の実施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 腎機能障害の患者</li> <li>② 高齢者</li> <li>③ 心不全の患者</li> <li>④ 肝硬変の患者</li> <li>⑤ 脱水状態の患者</li> </ul>

### 3. 心血管系障害

心不全では、軽微な負荷の増大が悪化を招く。前負荷の増大はうっ血を増悪し、後負荷の増大は心臓の心拍出量の低下をもたらす。NSAIDsは、血管拡張作用を持つPG産生を抑制することにより、血管を収縮させ、後負荷を増大させる。また一方で腎血流量を低下させるため、体液貯留を起こす。さらにNSAIDsは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の効果を減弱させるので、この面からも心不全を悪化させる危険性がある。近年、NSAIDsのCOX-1阻害による副作用を軽減するために開発された選択的COX-2阻害薬が、脳血管系の血栓症のリスクを高めることが指摘されている<sup>6)</sup>。非選択的COX阻害薬は、PGI<sub>2</sub>（血小板凝集阻害と血管拡張）とトロンボキサンA<sub>2</sub>（thromboxane A<sub>2</sub>: TXA<sub>2</sub>, 血小板凝集促進と血管収縮）の両者を減少させるのに対し、選択的COX-2阻害薬はPGI<sub>2</sub>のみを阻害することから、TXA<sub>2</sub>による作用（血小板凝集促進と血管収縮）が前面にでるためであると考えられている<sup>7)</sup>。本邦で使用可能な選択的COX-2阻害薬であるセレコキシブに関しては、長期投与により心血管系のリスクが高まると報告<sup>8)</sup>されている一方、心不全のリスクは他のNSAIDsと同程度であるといった報告もある<sup>9)</sup>。

心疾患を持つ患者では、心血管系血栓症の可能性を考慮してNSAIDsは、なるべく使用しないか、使用する場合は少量かつ短期間の投与にとどめる必要がある。

## アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは、肝臓で脱アセチル化され、*p*-アミノフェノールとなり、中枢に移行後、アラキドン酸と結合し、AM404へと代謝され、鎮痛作用を発現すると考えられている。AM404は、脳および脊髄内のCOX-1/COX-2阻害作用、エンドカンナビノイドの再取込み阻害による間接的なCB1受容体やTRPV1受容体の活性化作用、脊髄に投射するセロトニン神経系の活性化作用を介して鎮痛作用を発現することが報告されている<sup>10,11)</sup>。

### 1. 肝機能障害

2011年1月、アセトアミノフェン製剤の成人における用量拡大が承認された<sup>\*</sup>。今回の承認取得で成人1回当たりの最大処方量は従来の2倍の1,000mg、1日当たりの最大処方量は約2.7倍の4,000mgに引き上げられた(表2)。欧米と同様の処方が可能となり、痛み止めとして十分な鎮痛効果が期待できるようになった。その一方で、アセト

表2 アセトアミノフェン製剤の効能・効果と用法・用量の変更事項<sup>\*\*</sup>

	承認後	承認前
効能・効果	<p>(1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、<u>変形性関節症</u></p> <p>(2) 急性上気道炎の解熱・鎮痛</p> <p>(3) 小児科領域における解熱・鎮痛</p>	<p>(1) 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛</p> <p>(2), (3) 変更なし</p>
用法・用量	<p>(1) 成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1,000mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。年齢、症状により適宜増減するが、<u>1日総量として4,000mgを限度とする</u>。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。</p> <p>(2) 成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mg頓用する。年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大1,500mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。</p> <p>(3) 乳児、幼児および小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、<u>1日総量として60mg/kgを限度とする</u>。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。</p>	<p>(1) 成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mg、1日900～1,500mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(2), (3) は特に大きな変更なし。</p>

<sup>\*\*</sup> 変更を申請したアセトアミノフェン製剤のみの承認であり、全ての製剤において変更されたわけではない。



アミノフェン製剤は、過剰投与により重篤な肝機能障害が発現するおそれがあることに注意する必要がある。アセトアミノフェンによる肝機能障害のリスクファクタとしては、①意図しない高用量の投与、②アルコールの多量常飲者、③肝疾患（肝炎や肝硬変）を有する患者が挙げられる<sup>12)</sup>。治療用量のアセトアミノフェンを経口摂取すると、2%が未変化体として尿中に排泄され、90%が肝臓でグルクロン酸および硫酸抱合を受け腎排泄される。残りの約8%がシトクロムP450酸化酵素（CYP2E1, CYP2A1, CYP3A4）により代謝され、毒性代謝物である*N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニン（*N*-acetyl-*p*-benzoquinonimine: NAPQI）となる。通常、NAPQIはグルタチオン-S-トランスフェラーゼによりグルタチオン（glutathione: GSH）抱合を受け無毒化し、さらに代謝を受け、最終産物（メルカプツール酸、システイン）として尿中から排泄される。しかし、大量のアセトアミノフェンを摂取した場合は、グルクロン酸および硫酸による抱合過程が飽和状態となり、シトクロムP450酵素系による代謝が促進されNAPQI生成が増加する。無毒化に必要なGSHは枯渇し、NAPQIの蓄積が始まるといわれている。NAPQIは、細胞の高分子物質と共有結合し、肝細胞の壊死を起こすため、重篤な肝障害が生じる<sup>13)</sup>。アセトアミノフェンを大量に摂取した場合、摂取30分～24時間後は嘔気・嘔吐、発汗、蒼白、全身倦怠感を呈するが、無症状の場合もある。またこの時点では、肝機能検査値は異常を示さないことが多い。また、摂取24～72時間後には、最初の症状は改善するが、肝機能の異常（トランスアミナーゼの上昇）があらわれる。摂取3～5日後では、肝壊死の症状を呈する。肝障害の特徴的な症状は、右の肋骨下の痛み、圧痛を伴った肝腫大、黄疸、凝固障害である。アセトアミノフェンの肝毒性は、肝臓でのGSHの枯渇による

毒性代謝物の蓄積に起因していることから、その治療は不足したGSHを補充することが第一選択となる。そのため、GSHの前駆体である*N*-アセチルシステイン（*N*-acetylcystein: NAC）が特異的な解毒薬として用いられる（表3）。NACは経口摂取後、約1時間でピーク濃度に達し、システインに代謝される。このシステインが細胞内のGSH濃度の増加を促す。またNAC投与後、アセトアミノフェンの消失速度が増加することから、システインが硫酸抱合に関与する硫酸を増加させ、解毒を促進するともいわれている。米国では、アセトアミノフェンによる肝障害の発現により肝移植や死亡に至った事例もある。肝障害のほとんどは4,000mg/日を超える用量と関連しており、また、他のアセトアミノフェン含有製剤との併用の場合にしばしば起きているという。本邦でも今後、WHO方式3段階除痛ラダーの第2段階に使用され、弱いオピオイド受容体作動薬とセロトニン、ノルアドレナリン再取込み阻害薬としての作用を有するトラマドールとアセトアミノフェンの合剤の発売が予定されている。したがって、これらの薬物の併用などによるアセトアミノフェンの過剰投与にも十分に注意する必要がある。

## おわりに

鎮痛薬による臓器障害を最小限に留めるためには、鎮痛薬による毒性発現機序とリスクを高める要因を熟知し、慎重に薬物を選択することが重要である。また、高齢者や肝不全、腎不全を有する患者は、薬物の血中濃度が高くなり、重篤な副作用が起こるリスクが増大する。安全で良質な痛みの薬物治療は、痛みの種類や発生機序のみならず、患者の病態、合併症や病歴などを十分に考慮し、薬物が起こしうる臓器障害とそのハイリスクファクタを常に念頭におき、注意深く対処することである。

表3 アセトアミノフェンによる肝機能障害の症状とその対策（文献12, 13より引用・改変）

症状	対策	リスクファクタ
<p><u>摂取30分～24時間後</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>嘔気・嘔吐</li> <li>発汗</li> <li>蒼白</li> <li>全身倦怠感</li> <li>*無症状のこともある。</li> </ul> <p><u>摂取24～72時間後</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>右の肋骨下の痛み</li> <li>圧痛を伴った肝腫大</li> <li>黄疸</li> <li>凝固障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>N</i>-アセチルシステインの投与（72時間で1,330mg/kg）</li> <li>    <u>負荷量</u>：140mg/kgを経口投与。（17.6%製剤を5%に希釈）用時希釈し、1時間以内に使用する。</li> <li>    <u>維持量</u>：負荷量投与4時間後から4時間ごとに70mg/kgを17回、72時間まで同様に経口投与</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 意図しない高用量の投与</li> <li>② アルコールの多量常飲者</li> <li>③ 肝疾患を有する患者併用</li> </ul>

## 参考文献

- 1) Simon LS : Nonsteroidal antiinflammatory drugs and their Effects : The importance of COX selectivity. *J Clin Rheum* 2 : 135-140, 1996
- 2) Flower R : The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2 : 179-191, 2003
- 3) van Oijen, MG, Dieleman, JP, Laheij, RJ, et al.: Peptic ulcerations are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6 : 309-313, 2008
- 4) Lanza FL, Chan FK, Quigley EM : Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 104 : 728-738, 2009
- 5) Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, et al. : Anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 45 : 531-539, 2005
- 6) Andersohn F, Suissa S, Garbe E : Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 113 : 1950-1957, 2006
- 7) Caughey GE, Cleland LG, Penglis PS, et al. : Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells : selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. *J Immunol* 167 : 2831-2838, 2001
- 8) Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al. : Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials : the cross trial safety analysis. *Circulation* 117 : 2104-2113, 2008
- 9) Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. : Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs : nested case-control study. *Lancet* 365 : 475-481, 2005
- 10) Kis B, Snipes JA, Gaspar T, et al. : Cloning of cyclooxygenase-1 (putative COX-3) in mouse. *Inflamm Res* 55 : 274-278, 2006
- 11) Anderson BJ : Paracetamol (Acetaminophen) : mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 18 : 915-921, 2008
- 12) Lee WM : Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group : lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology* 40 : 6-9, 2004
- 13) Bessems JG, Vermeulen NP : Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity : molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 31 : 55-138, 2001