

Minami K, <u>Uezono Y.</u>	The recent progress in research on the effects of anesthetics and analgesics on G protein-coupled receptors.	J Anesthesia	27 (2)	284-292	2013
Motoyama N, Morita K, Kitayama T, Shiraishi S, <u>Uezono Y.</u> , Nishimura F, Kanamatsu T, Dohi T.	Pain-releasing action of platelet-activating factor (PAF) antagonists in neuropathic pain animal models and the mechanisms of action.	Eur J Pain		Epub ahead of print	2013
Yanagihara K, Takigahira M, Mihara K, Kubo T, Morimoto C, Morita Y, Terawaki K, <u>Uezono Y.</u>	Inhibitory effects of isoflavones on tumor growth and cachexia in newly established cachectic mouse models carrying human stomach cancers.	Nutr Cancer		In press	2013
Fujitsuka N, Asakawa A, Amitani H, Hattori T, <u>Inui A.</u>	Efficacy of ghrelin in cancer cachexia: clinical trials and a novel treatment by rikkunshito.	Crit Rev Oncog	17 (3)	277-284	2012
Fujitsuka N, Asakawa A, Amitani H, <u>Fujimiya M.</u> , <u>Inui A.</u>	Ghrelin and gastrointestinal movement.	Methods Enzymol	514	289-301	2012
<u>Inui A.</u>	Editorial: a new horizon of herbal medicines in anorexia-cachexia syndrome.	Curr Pharm Des	18 (31)	4747-4748	2012
Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, <u>Ohnishi S.</u> , Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, Matsumoto N, Yoshikawa M, Yamahara K, Kangawa K.	Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	PLoS One	7 (5)	e35708	2012
Nahata M, Muto S, Oridate N, <u>Ohnishi S.</u> , Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Hattori T, Asaka M, Takeda H.	Impaired ghrelin signaling is associated with gastrointestinal dysmotility in rats with gastroesophageal reflux disease.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	303 (1)	G42-G53	2012
Takeda H, Muto S, Nakagawa K, <u>Ohnishi S.</u> , Asaka M.	Rikkunshito and ghrelin secretion.	Curr Pharm Des	18 (31)	4827-4838	2012
Takeda H, Muto S, Nakagawa K, <u>Ohnishi S.</u> , Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M.	Rikkunshito as a ghrelin enhancer.	Methods Enzymol	514	333-351	2012
Nahata M, Muto S, Nakagawa K, <u>Ohnishi S.</u> , Sadakane C, Saegusa Y, Iizuka S, Hattori T, Asaka M, Takeda H.	Serotonin 2C receptor antagonism ameliorates novelty-induced hypophagia in aged mice.	Psychoneuroendocrinology		In press	2013
Hashimoto H, <u>Uezono Y.</u> , <u>Ueta Y.</u>	Pathophysiological function of oxytocin secreted by neuropeptides: A mini review.	Pathophysiology	19 (4)	293-298	2012

Yoshimura M, Matsuura T, Ohkubo J, Ohno M, Maruyama T, Ishikura T, Hashimoto H, Kakuma T, Yoshimatsu H, Terawaki K, <u>Uezono Y</u> , <u>Ueta Y</u> .	The gene expression of the hypothalamic feeding-regulating peptides in cisplatin-induced anorexic rats.	Peptides		In press	2013
Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Sano K, <u>Tsukada T</u> , Sakurai A.	A novel splice site mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism.	Endocr J	59 (6)	523-530	2012
Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, <u>Tsukada T</u> , Sakurai A.	Application of an intracellular stability test of a novel missense menin mutant to the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1.	Endocr J	59 (12)	1093-1098	2012
Horiuchi K, Okamoto T, Iihara M, <u>Tsukada T</u> .	An analysis of genotype-phenotype correlations and survival outcomes in patients with primary hyperparathyroidism caused by multiple endocrine neoplasia type 1: the experience at a single institution.	Surg Today		Epub ahead of print	2012
Ataka K, Nagaishi K, Asakawa A, <u>Inui A</u> , <u>Fujimiya M</u> .	Alteration of antral and proximal colonic motility induced by chronic psychological stress involves central urocortin 3 and vasopressin in rats.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	303 (4)	519-528	2012
<u>Fujimiya M</u> , Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, <u>Inui A</u> .	Regulation of gastroduodenal motility: acyl ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin and hypothalamic peptides.	Digestion	85 (2)	90-94	2012
<u>樋上賀一</u> .	脂質代謝の変化からみたカロリー制限による抗老化・寿命延長作用のメカニズム.	心身医学	52 (3)	194-200	2012
Nagai W, Okita N, Matsumoto H, Okado H, Oku M, <u>Higami Y</u> .	Reversible induction of PARP1 degradation by p53-inducible cis-imidazoline compounds.	Biochem Biophys Res Commun	421 (1)	15-19	2012
Okita N, Hayashida Y, Kojima Y, Fukushima M, Yuguchi K, Mikami K, Yamauchi A, Watanabe K, Noguchi M, Nakamura M, Toda T, <u>Higami Y</u> .	Differential responses of white adipose tissue and brown adipose tissue to caloric restriction in rats.	Mech Ageing Dev	133 (5)	255-266	2012
Chujo Y, Fujii N, Okita N, Konishi T, Narita T, Yamada A, Haruyama Y, Tashiro K, Chiba T, Shimokawa I, <u>Higami Y</u> .	Caloric restriction-associated remodeling of rat white adipose tissue: effects on the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, sterol regulatory element binding protein-1, and macrophage infiltration.	Age (Dordr)		Epub ahead of print	2012
藤井波木, 沖田直之, <u>樋上賀一</u> .	カロリー制限による白色脂肪組織を中心とした脂質代謝の活性化.	基礎老化研究	36 (2)	31-38	2012
Mikami K, Okita N, Tokunaga Y, Ichikawa T, Okazaki T, Takemoto K, Nagai W, Matsushima S, <u>Higami Y</u> .	Autophagosomes accumulate in differentiated and hypertrophic adipocytes in a p53-independent manner.	Biochem Biophys Res Commun	427 (4)	758-763	2012
<u>河野透</u> , <u>上園保仁</u> .	腸管血流からみた大建中湯の役割 アメリカ臨床治験薬TU-100になった理由.	医学のあゆみ	241 (2)	163-169	2012

<u>Kono T</u> , Kaneko A, Omiya Y, Ohbuchi K, Ohno N, Yamamoto M.	Epithelial transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)-dependent adrenomedullin upregulates blood flow in rat small intestine.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	304 (4)	G428-G436	2013
<u>河野透</u> .	消化器疾患に対する漢方医療の実際 イレウス.	臨床消化器内科	28 (2)	189-196	2013
Hosaka M, Watari H, Kato T, Odagiri T, Konno Y, Mitamura T, Kikawa S, Suzuki Y, <u>Sakuragi N</u> .	Clinical efficacy of paclitaxel/cisplatin as an adjuvant chemotherapy for patients who underwent radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy.	J Surg Oncol	105 (6)	612-616	2012
Watari H, Hosaka M, Wakui Y, Nomura E, Hareyama H, Tanuma F, Hattori R, Azuma M, Kato H, Takeda N, Ariga S, <u>Sakuragi N</u> .	A prospective study on the efficacy of octreotide in the management of malignant bowel obstruction in gynecologic cancer.	Int J Gynecol Cancer	22 (4)	692-696	2012
Dong P, Karaayvazb M, Jiach N, Kaneuchi M, Hamada J, Watari H, Sudo S, Ju J, <u>Sakuragi N</u> .	Mutant p53 gain-of-function induces epithelial-mesenchymal transition through modulation of the miR-130b-ZEB1 axis.	Oncogene		Epub ahead of print	2012
Kato T, Watari H, Endo D, Mitamura T, Odagiri T, Konno Y, Hosaka M, Kobayashi N, Todo Y, Sudo S, Takeda M, Dong P, Kaneuchi M, Kudo M, <u>Sakuragi N</u> .	New revised FIGO 2008 staging for endometrial cancer produces better discrimination in survival compared with the 1988 staging system.	J Surg Oncol	106 (8)	938-941	2012
Hosaka M, Fujita H, Hanley SJB, Sasaki T, Shirakawa Y, Abiko M, Kudo M, Kaneuchi M, Watari H, Kikuchi K, <u>Sakuragi N</u> .	Incidence risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 or more severe lesions is a function of human papillomavirus genotypes and severity of cytological and histological abnormalities in adult Japanese women.	Int J Cancer	132 (2)	327-334	2013

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# がん漢方

国際医療福祉大学 学長 / 慶應義塾大学医学部 名誉教授 北島政樹 監修  
北里大学薬学部 今津嘉宏 編



Current Kampo in Oncology

南山堂

## 2 がん治療を支える 漢方薬のエビデンス

### 1 高まる漢方薬のエビデンス

現在、わが国では毎年10万人以上の大腸がん患者が発見されている。世界でもっとも内視鏡が普及し技術的レベルがきわめて高いわが国においても早期がんとして発見される割合は25%程度であり、75%は進行した大腸がんが発見され、その半分近くは肝転移や肺転移などで化学療法を受けることが必要となる<sup>1)</sup>。ここ10年間で大腸がんの化学療法は飛躍的に進歩し、以前なら余命6ヵ月と告げられた切除不能大腸がんでも実に5倍に相当する3年程度まで延命が可能となってきている。

その推進力となっているのがオキサリプラチンとイリノテカンというがん細胞を殺すことができる抗がん薬である。最近、注目を集めている分子標的薬はがん細胞の増殖に関連する因子(腫瘍血管や上皮成長因子受容体など)に対する抑制効果を目的とした薬であり、直接的な殺作用はない。今後10年間は新たな殺作用を有する抗がん薬は登場しないとされている。

オキサリプラチンはわが国で発見されたものであるが、残念なことに仏国や米国で臨床開発が行われ世界に広まった。イリノテカンは米国で中国原産の喜樹(*camptotheca acuminata*)から抽出、単離された植物アルカロイドの誘導体だが、第II相臨床試験において、出血性膀胱炎と骨髄抑制などの副作用が発現することから開発中止となった。その後、わが国で毒性を軽減した誘導体の開発に成功し、世界に先んじて臨床開発された抗がん薬である。植物をベースにした医療が古代から世界中で盛んに行われてきたが、このように成分を特定し、薬効を明らかにすることで世界的に使用される薬として成功した1例である。わが国伝統の植物薬である漢方薬がイリノテカンと同じように世界的に使用される薬となる可能性が出てきたことを示唆している。

米国では医療費削減と合成薬剤の限界から植物をベースにしたハーバルメディスンに対して門戸を開こうとしている。また自ら年間1億ドル以上の巨額の研究費を拠出し、全米トップの大学や研究所を中心にしたエビデンス構築が行われつつある。しかし、残念ながら西洋医学的発想の原点である単一成分による効果検証を行うというスタイルではポジティブなデータを得ることができないでいた。その結果、議会でこれ

まで予算提出に賛成してきた議員が反対票を投じるまでになった。そこで米国FDAは、これまで決して認めようとしなかった合剤に対して初めて臨床試験薬として大建中湯 (TU-100) を認可し、米国内で大建中湯を用いた臨床試験を行うことを認めたのである。FDAは5年以上前から日本の高度に発達した医療のなかでわが国の伝統的薬剤である漢方薬が薬として標準化され、保険薬として西洋薬と同じように処方されている点に注目していたと言われている。

FDAが植物薬に対してもっともハードルを高くした点は安全性と品質の均一性である。次に求めてきたのは薬効機序に関する基礎研究であり、これはこれまで西洋医学的な立場から理解ができなかった作用機序に関して、成分レベルで多くの新知見を得ることができたためである(図1)<sup>2-5)</sup>。また、漢方薬として初めて大建中湯の薬物動態が明らかとなり、多くの有効成分が吸収され、血中レベルが上昇することが明らかとなった<sup>6)</sup>。これらの研究成果は米国において臨床試験を開始する引き金となり、臨床的エビデンスとしては最高レベルであるプラセボを使用した二重盲検試験がメイヨー・クリニックで行われ、大建中湯の腸管運動に対する有効性が2010年に証明された<sup>7)</sup>。これを皮切りに、炎症性腸疾患患者が100万人以上いる米国の治療のメッカであるシカゴ大学が中心となって全米20ヵ所で中等症までのクローン病に対する大建中湯の有効性を検証する臨床試験が2011年9月から開始され、順調に症例が集積

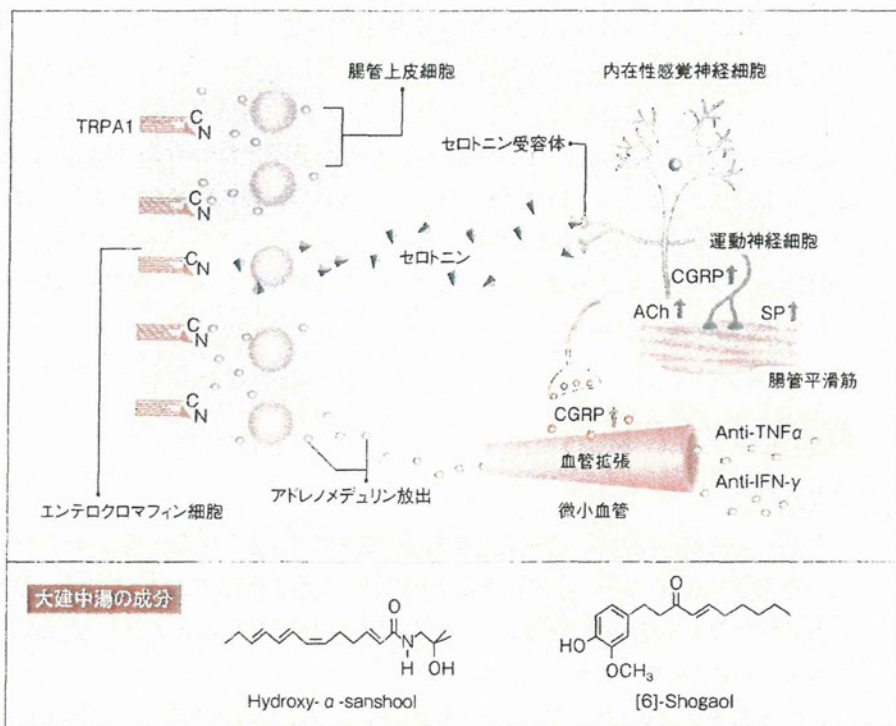


図1 大建中湯の薬理作用メカニズム (腸管血流と運動)

**表1** 化学療法による副作用対策に用いられる代表的な漢方薬

漢方薬	適応症状	有効成分と作用機序	臨床試験	副作用
六君子湯 (TJ-43)	食思不振	ヘプタメソキシフラボン セロトニン拮抗作用による グレリン分泌増強	プラセボ対象多施設 二重盲検前向き試験	電解質異常 偽アルドステロン
牛車腎気丸 (TJ-107)	末梢神経障害	成分未確定 一酸化窒素誘導による血流改善 ダイノルフィン、オピオイド受容体 を介した鎮痛作用	プラセボ対照多施設 二重盲検前向き試験 第II相終了 第III相試験中	間質性肺炎 肝機能障害
半夏瀉心湯 (TJ-14)	下痢	バイカリン, オウゴン ショウガオール, ジンゲロール $\beta$ -グルクロナダーゼ阻害 プロスタグランジンE <sub>2</sub> 抑制 水分吸収促進	単盲検前向き試験	間質性肺炎 電解質異常 偽アルドステロン
	口内炎	ベルベリン 抗菌作用 バイカリン, オウゴン, ショウガオール, ジンゲロール プロスタグランジンE <sub>2</sub> 抑制	プラセボ対照多施設 二重盲検前向き試験 第II相試験中	含嗽では とくになし

されている。それ以外にも術後の麻痺性イレウス、難治性便秘症で臨床治験が開始されているので、興味のある方はFDAのホームページにアクセスしていただきたい(NCT00871325, NCT01139216, NCT01388933, NCT01348152)。

わが国でも最近まで漢方薬に対する偏見からか、医師、薬剤師も大きな関心を示すことは少なかった。しかし、大建中湯の基礎研究を契機に全国大学病院の80%が参加する大建中湯の多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験グループ(北島政樹代表, DKTフォーラム)が組織され、高いエビデンスレベルを獲得するため2009年から症例集積中である。肝切除後の大建中湯の有効性を検証した臨床試験(草野満夫代表)において症例集積が終了し、現在解析中である。大建中湯レベルの機序解明が進んでいるものばかりではないが、西洋薬では十分対処することができていない抗がん薬の有害事象に使って有効性を実感しやすいもので、かつエビデンスレベルでの理解が進んでいる漢方薬を概説する(表1)。

## 2 六君子湯

### ■ 食思不振

“君子”は最高の意味で、胃腸に効果のある最高の6種類の生薬を組み合わせたものという意味である。しかし、六君子湯は8種類の生薬の合剤である。漢方薬発祥時に中国の中医から名前だけを拝借し、その後、わが国で独自に発達したため生薬が変更になったと考えられている。

六君子湯は漢方薬のなかでもっとも機序解明が進んでいるものの1つである。とく



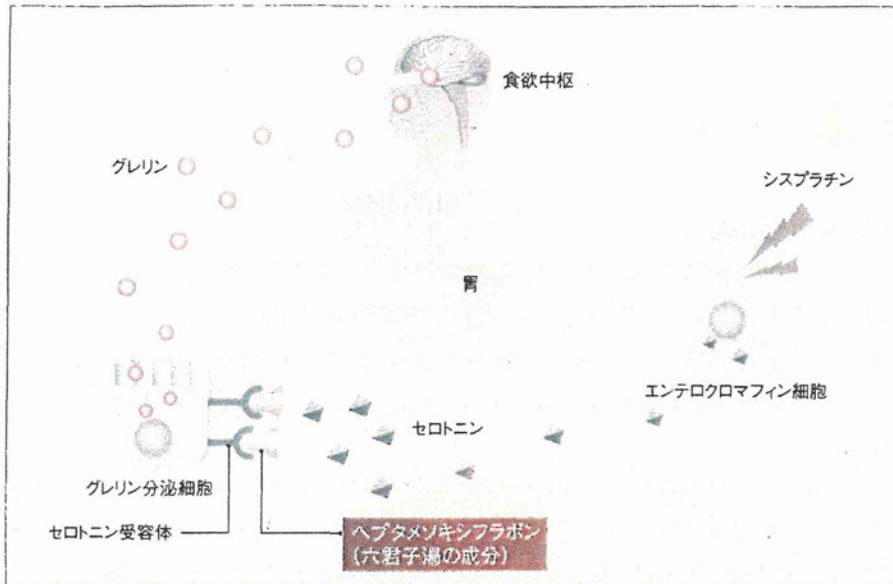


図2 六君子湯の薬理作用メカニズム (食思不振)

に食欲増進作用に関する機序解明は驚くべきスピードで進んでいる<sup>6)</sup>。グレリンはわが国の寒川らが発見したペプチドで、生体のもつ唯一の食欲増進ペプチドであるが、その産生抑制スイッチとなるセロトニン受容体に対して、六君子湯の構成生薬の1つである陳皮(温州ミカンの皮)の主要成分であるヘプタメソキシフラボンはセロトニンと拮抗的に働いて、胃や十二指腸にあるグレリン分泌細胞の抑制シグナルとなるセロトニンの作用をブロックし、グレリン分泌を間接的に増強させることが判明した(図2)。抗がん薬のなかでもとくに食思不振を招きやすいシスプラチンは、消化管上皮細胞の1つで神経内分泌細胞であるエンテロクロマフィン細胞を刺激してセロトニン産生を促し、グレリン分泌を抑制して食思不振を起こさせることが知られており、シスプラチンを用いた食思不振モデルにおいても六君子湯の効果が確認された<sup>8)</sup>。厚生労働省の指導のもと、多施設二重盲検臨床試験が行われて効果が確認されており、化学療法による食思不振に六君子湯を用いることは強く推奨される。

### ■ 安全性

グリチルリチンを主成分とする甘草が含まれているため、長期連用する際には、偽アルドステロン症・低カリウム血症に注意が必要である。とくに、化学療法や終末医療に使用する場合に体力低下などの理由で補中益気湯、十全大補湯など甘草を構成生薬とする漢方薬との併用の場合は、甘草成分の過剰投与となることが懸念され、電解質異常に注意を払うことが重要である。

### 3 牛車腎気丸

#### ■末梢神経障害

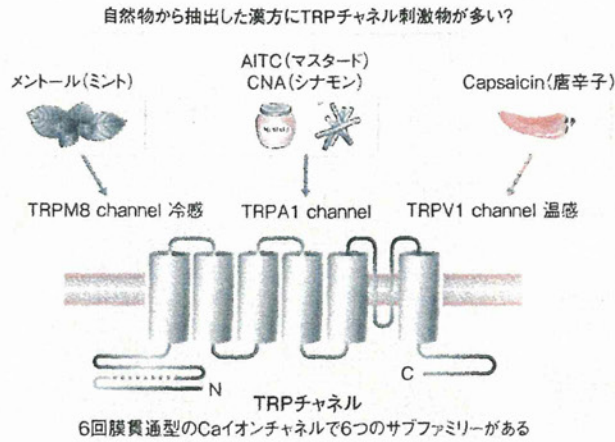
牛車腎気丸は、牛膝や車前子など10種類の生薬から構成されている。牛車腎気丸は腰痛、下肢痛、しびれ、排尿困難、糖尿病性末梢神経障害に用いられている。牛車腎気丸の作用機序については、一酸化窒素誘導による血流改善や、ダイノルフィン、オピオイド受容体を介した鎮痛作用が推測されているが、成分レベルでは明らかとなっていない<sup>9)</sup>。

タキサン系、白金製剤など、末梢神経障害を呈する抗がん薬は多い<sup>10)</sup>。しかも、末梢神経障害によって化学療法の使用制限や中止などが患者の予後を左右する副作用となっているにもかかわらず、有効な予防法や治療法がいまだに発見されていない<sup>11)</sup>。

オキサリプラチンは大腸がん化学療法のキードラッグの1つであるが、化学療法中に末梢神経障害出現率が90%、化学療法中止1年後でも30%の患者に残存することが大規模臨床試験で報告されており、オキサリプラチンの末梢神経障害(手指・足趾のしびれ感など)は、治療継続の大きな障壁となっている<sup>12)</sup>。神経障害の発現機序について以下のように考えられている。

血液神経関門が欠如している脊髄後根神経節は四肢体幹の感覚神経細胞が集まっているが、そこにオキサリプラチンや代謝産物であるシュウ酸が蓄積し、これらがナトリウムチャンネルに作用することで神経細胞の過剰興奮を引き起こし、神経障害が発現する。そこで、神経障害の抑制にシュウ酸をキレートする目的でカルシウムやマグネシウムの投与が試みられ、有効性が後ろ向き試験で報告され、引き続きプラセボ二重盲検試験が計画され、症例集積が開始されたが、オキサリプラチンの抗腫瘍効果を減弱させる可能性が指摘されたため中止となってしまった。その後、一部解析が行われたが、その有効性はきわめて限局的であり、神経毒性抑制効果のエビデンスはいまだに不十分である<sup>13,14)</sup>。

そこで、筆者らはオキサリプラチンを使用した化学療法を6クール以上完遂した進行・再発大腸がん90症例を対象に後ろ向きに解析を行った結果、牛車腎気丸が末梢神経障害発生を抑制する可能性を報告した<sup>9)</sup>。次に、徳島大学で小規模前向き試験を行った結果、牛車腎気丸の有効性が示唆された<sup>15)</sup>。そこで、多施設プラセボ対照前向き二重盲検第Ⅱ相試験(GONE試験)を計画し、症例集積を行った<sup>16)</sup>。予定期間より大幅に短い11ヵ月で目標症例数以上の94例が集積され、解析を行った結果、神経毒性のGrade2以上の発生率は25%、治療継続が困難となるGrade3の発生率は50%低下させることが明らかとなった。また、患者アンケート調査から歩行障害が抑制されることが明らかとなった。現在、九州大学を中心とした310例の大規模プラセボ対照前向き二重盲検第Ⅲ相試験(GENIUS試験)が厚生労働省科学研究費で行われ、症



■ 図3 生体センサー Transient Receptor Potential (TRP) チャネルと刺激物

例集積中である。これらの結果が明らかになれば、世界中で牛車腎気丸を併用した大腸がん化学療法が行われることが期待される。最近、オキサリプラチンの神経毒性に関する新たな機序としてTRP (transient Receptor Potential) チャネルの関与が臨床および基礎研究で示唆された。TRPチャネルは温度など生体センサーとして神経組織や上皮細胞にも存在することが報告されており、オキサリプラチンの冷覚過敏に対してTRPチャネルが関与し、牛車腎気丸の薬理作用においてもこのTRPチャネルとの関連が明らかとなることが期待されている(図3)。

#### ■ 安全性

間質性肺炎、肝機能障害などが報告されているが重篤なものはない。

## 4 半夏瀉心湯

#### ■ 下痢

半夏瀉心湯の構成生薬は、半夏、<sup>ハンゲ</sup>黄芩、<sup>ワコ</sup>黄連、<sup>オウゴン</sup>人参、<sup>オウレン</sup>乾姜など7種類である。イリノテカンによる遅発性下痢発症予防で使用されている。

イリノテカンによる下痢の特徴は、投与開始24時間以内に発現する早期性下痢と、24時間以降とくに投与数日後に発現することが多い遅発性下痢の2種類に分かれる。早期性下痢の原因は、イリノテカンのアセチルコリンエステラーゼ阻害作用により副交感神経が刺激され、腸管運動の亢進、水分吸収阻害が起こり、下痢を起こす機序が特徴的だが、イリノテカンの下痢発症機序にプロスタグランジンE<sub>2</sub>も関与している。

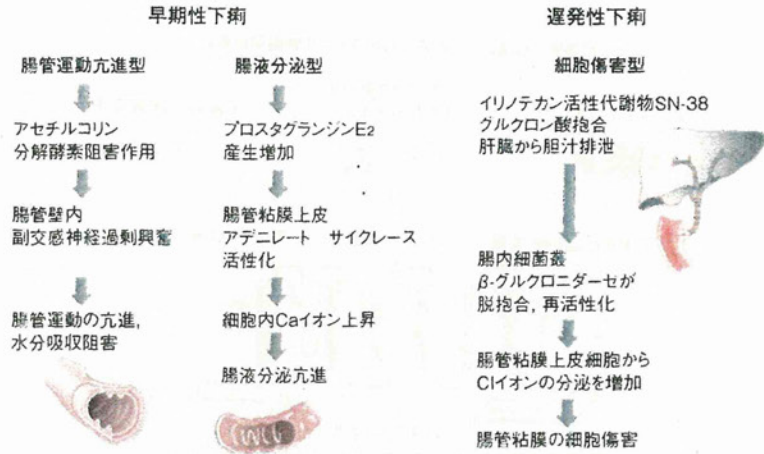


図4 下痢の種類とその発生メカニズム

プロスタグランジンE<sub>2</sub>は腸管粘膜上皮のアデニレートサイクレスを活性化し、細胞内Caイオン濃度を上昇させることによって腸液の分泌を亢進させ、分泌性下痢を起こす(図4)。半夏瀉心湯の黄芩の成分であるオウゴンや乾姜の成分であるショウガオールはプロスタグランジンE<sub>2</sub>を抑制する効果がきわめて強いことから下痢抑制効果の有効成分と考えられている。イリノテカンによる下痢発生でもっとも特徴的なことは遅発性下痢を起こすことで、イリノテカンの活性代謝物SN-38が肝臓でグルクロン酸抱合体となり胆汁排泄され、腸内細菌叢のβ-グルクロニダーゼによって脱抱合され再活性化し、腸管粘膜上皮細胞から濃度依存的にClイオンの分泌を増加させ、これが腸管粘膜の細胞傷害をきたし下痢を起こす。半夏瀉心湯の黄芩の成分フラボノイド配糖体のパイリンには、β-グルクロニダーゼを阻害する活性があるため、活性型の腸管での再活性化を抑え、イリノテカンによる下痢を抑制すると考えられている<sup>17)</sup>。したがって、イリノテカンの投与数日前から使用しておく必要があるが、早期下痢では発生してから投与しても効果が期待できる。半夏瀉心湯はイリノテカンの抗腫瘍効果に影響しないことは確認されている<sup>18)</sup>。

また、単盲検前向き試験が行われ、その有効性が確認されている<sup>19)</sup>。今後はプラセボ対照の多施設二重盲検試験の実施が期待される。

### ■ 口内炎

化学療法中の口内炎の発症率は使用する抗がん薬の種類によって差がある。オキサリプラチンは10～20%程度だがイリノテカンでは40%、抗EGFR抗体など分子標的薬を併用することで60%程度まで増加する。発症原因としては、抗がん薬によって

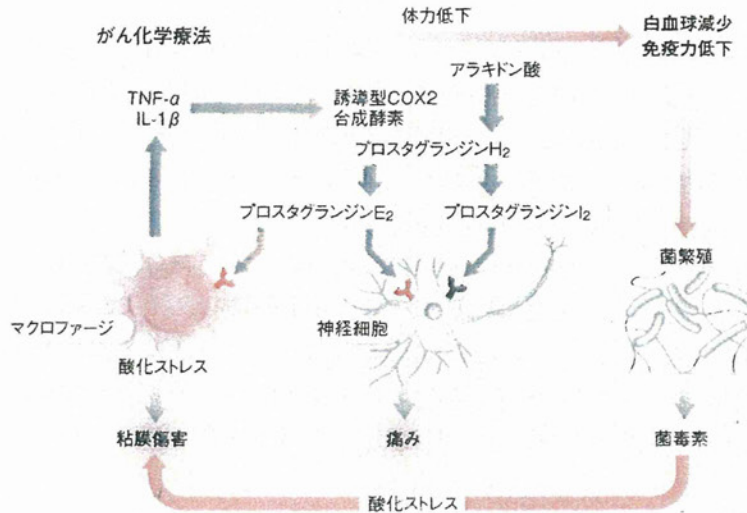


図5 化学療法による口内炎発生メカニズム

発生する活性酸素による口腔粘膜細胞のDNA障害、各種サイトカインなどによるアポトーシス誘導、各種炎症性プロスタグランジンとくにプロスタグランジンE<sub>2</sub>による疼痛出現、宿主の免疫能低下による細菌増殖などがあげられている(図5)。化学療法時の口内炎はQOLを著しく低下させるにもかかわらず、有効な治療手段はほとんどなく、予防的な手法として口腔内清潔や、抗がん薬の口腔内に到達する薬剤濃度を低下させる目的で氷などを口の中にも含ませるクライオセラピーが報告されている。治療に関して最近、遺伝子操作で合成したケラチノサイト増殖因子が化学療法に起因する口内炎に対し治療的効果が確認され米国FDAでは承認されたが、わが国では未承認である。そのケラチノサイト増殖因子に関して安全性の面、つまりがん細胞に対する増殖因子となる可能性について十分な検討はなされていないことが危惧されている。

口内炎による痛みは摂食障害の大きな原因となる。したがって、痛みをコントロールすることが治療における最初の大きな目標となる。口内炎の痛みは感覚神経へのプロスタグランジンE<sub>2</sub>の作用で誘発されると考えられているが、半夏瀉心湯は炎症部位のプロスタグランジンE<sub>2</sub>を濃度依存的に産生を抑制する効果が報告されており<sup>20, 21)</sup>、痛みを早期に減弱させる効果が期待できる。抗がん薬による免疫力低下に伴い、口腔内環境、とくに口腔内細菌叢による二次感染も口内炎増悪への関与が示唆されているが、半夏瀉心湯の構成生薬である黄連の主要成分であるベルベリンは強い抗菌作用を有しており、細菌性細胞障害に対する抑制効果が報告されていることから、口腔内の細菌増殖抑制効果が期待される。そこで、われわれはこれらの局所作用を最大にするために半夏瀉心湯をコップ半分程度の水道水に1包(2.5g)を攪拌し、数回に分けて

1回5秒以上含嗽使用した。痛みが強い部位には直接半夏瀉心湯を塗布することを考案し、大腸がん化学療法中に発生した口内炎に対し嗽で半夏瀉心湯を使用した後ろ向きの臨床試験を行ったところ、期待通りの有効性が確認できた<sup>22)</sup>。現在、多施設プラセボ対照前向き二重盲検第Ⅱ相試験(HANGESHA試験)で、胃がん、大腸がん化学療法中に発生する口内炎を予防できるか検証中である。

本来、服用するのが漢方薬の原則だが、口内炎に関して局所濃度を高める目的で含嗽を行い、化学療法による嘔気がある場合でも治療可能な方法であることから患者に推奨しやすい。また、イリノテカン使用時には服用してもらうことで下痢に対しても効果が期待でき一石二鳥である。潰瘍部分に直接塗布すると最初刺激を感じるが5分ほどで消失し、潰瘍部分の痛みが同時に消失することを筆者も含め多くが経験している。

### ■安全性

偽アルドステロン症、間質性肺炎、肝機能障害などが報告されているが重篤なものはない。

単一の化学物質の機序から対象疾患が明らかとなる西洋薬と比べて最初に経験則から対象疾患が明らかとなり、しかも多数の化学物質から構成される漢方薬は非常に厳しい立場にある。漢方薬にとって最優先事項は機序解明であり、それなくして世界的な展開は望めない。化学療法の発展は延命効果だけでなく副作用との戦いでもある。漢方薬は有力な武器となることが期待されており、本項ではエビデンス中心に効果を実感できる可能性が高い漢方薬を紹介した。

(河野 透)

### ■参考文献

- 1) Sakamoto K, et al. : Comparison of characteristics and survival of colorectal cancer between Japanese-Americans in Hawaii and native Japanese in Japan. *Dis Colon Rectum* 49 (1) : 50-57, 2006.
- 2) Kono T, et al. : Anti-colitis and -adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model. *J Crohns Colitis* 4 (2) : 161-170, 2010.
- 3) Kono T, et al. : Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines : is it time yet? *Surgery* 146 (5) : 837-840, 2009.
- 4) Kono T, et al. : Colonic vascular conductance increased by Daikenchuto via calcitonin gene-related peptide and receptor-activity modifying protein 1. *J Surg Res* 150 (1) : 78-84, 2008.
- 5) Kono T, et al. : Daikenchuto (TU-100) ameliorates colon microvascular dysfunction via endogenous adrenomedullin in Crohn's disease rat model. *J Gastroenterol* 46 (10) : 1187-1196, 2011.
- 6) Munekage M, et al. : Pharmacokinetics of daikenchuto, a traditional Japanese medicine (kampo) after single oral administration to healthy Japanese volunteers. *Drug Metab Dispos* 39 (10) : 1784-1788, 2011.
- 7) Manabe N, et al. : Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 298 (6) : G970-975, 2010.

- 8) Takeda H, et al. : Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. *Gastroenterology* 134 (7) : 2004-2013, 2008.
- 9) Kono T, et al. : Efficacy of Goshajinkigan for Peripheral Neurotoxicity of Oxaliplatin in Patients with Advanced or Recurrent Colorectal Cancer. *Evid Based Complement Alternat Med* doi:10.1093/ecam/nep200, 2009.
- 10) Kaley TJ, et al. : Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *British Journal of haematology* 145 (1) : 3-14, 2009.
- 11) Ali BH Amelioration of oxaliplatin neurotoxicity by drugs in humans and experimental animals : a minireview of recent literature. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 106 (4) : 272-279, 2009.
- 12) Andre T, et al. : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350 (23) : 2343-2351, 2004.
- 13) Park SB, et al. : Neuroprotection for oxaliplatin-induced neurotoxicity: what happened to objective assessment? *J Clin Oncol* 29 (18) : e553-554; author reply e555-556, 2011.
- 14) Grothey A, et al. : Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer : NCCTG N04C7. *J Clin Oncol* 29 (4) : 421-427, 2011.
- 15) Nishioka M, et al. : The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *Int J Clin Oncol*, Springer, 2011.
- 16) Kono T, 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 (12) : 847-849, 2009.
- 17) Takasuna K, et al. : Protective effects of kampo medicines and baicalin against intestinal toxicity of a new anticancer camptothecin derivative, irinotecan hydrochloride (CPT-11), in rats. *Jpn J Cancer Res* 86 (10) : 978-984, 1995.
- 18) Takasuna K, et al. : Optimal antidiarrhea treatment for antitumor agent irinotecan hydrochloride (CPT-11) -induced delayed diarrhea. *Cancer Chemother Pharmacol* 58 (4) : 494-503, 2006.
- 19) Mori K, et al. : Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 51 (5) : 403-406, 2003.
- 20) Kase Y, et al. : Mechanisms by which Hange-shashin-to reduces prostaglandin E<sub>2</sub> levels. *Biol Pharm Bull* 21 (12) : 1277-1281, 1998.
- 21) Kase Y, et al. : The effects of Hange-shashin-to on the content of prostaglandin E<sub>2</sub> and water absorption in the large intestine of rats. *Biol Pharm Bull* 20 (9) : 954-957, 1997.
- 22) Kono T, et al. : Topical Application of Hangeshashinto in the Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *World Journal of Oncology*, 1 (6) : 232-235, 2010.



■がん治療における漢方の役割とそのエビデンス

従来、化学療法後あるいは術後の食欲不振に六君子湯、イレウスに大建中湯、体力低下に補中益気湯や十全大補湯が使われている。最近では、これらの症状ばかりではなく、がん治療に伴う副作用や緩和ケアに積極的に漢方薬が選択されるようになってきている<sup>1)</sup>。

●抗がん剤の副作用

抗がん剤の副作用に対する漢方薬の効果についてはエビデンスが積み重ねられており、国内のみならず海外からも注目されている。がん化学療法の副作用対策に役立つ漢方薬を表1に示す。

牛車腎気丸と末梢神経障害(手足のしびれ・冷感)

特にタキサン系抗がん剤やプラチナ系抗がん剤では末梢神経障害を招きやすい。しかも、末梢神経障害によって抗がん剤の使用制限や中止をやむなくされるなど、がん患者の予後を左右する副作用となっているにもかかわらず、いまだに有効な手立てが見つかっていない。

牛車腎気丸は、一酸化窒素を誘導することによる血流改善作用、あるいはタイノルフィン・オピオイド受容体を介した鎮痛作用が推測されている。

わが国では以前から、タキサン系抗がん剤による末梢神経障害に対して牛車腎気丸が用いられ、その有効性が報告されていた。われわれは、オキサリプラチンを使用した化学療法を完遂した進行・再発大腸がん90例を対象に後ろ向き試験を行った結果、牛車腎気丸が末梢神経障害の発生を抑制する可能性を報告し<sup>2)</sup>、次に行った小規模前向き試験では牛車腎気丸の有効性が再び示唆された<sup>3)</sup>。そして、プラセボ対照多施設二重盲検前向き試験の第Ⅱ相試験

のgrade 2以上の発現率を軽減させ、grade 3が半減することが明らかになった。現在、310例を対象にした大規模な第Ⅲ相試験(GENIUS試験)が進行中である。

表1 がん化学療法の副作用対策に役立つ漢方薬

副作用を 起こす抗がん剤	副作用 (適応症状)	漢方薬	有効成分と 作用機序	臨床試験
オキサリプラチン シスプラチン パクリタキセル	末梢神経障害 (手足のしびれ・冷感)	牛車腎気丸	一酸化窒素誘導による血流改善作用 タイノルフィン・オピオイド受容体を介した鎮痛作用 (成分レベル未確定)	プラセボ対照多施設二重盲検前向き試験第Ⅱ相(GONE試験)終了 <sup>4)</sup> 第Ⅲ相(GENIUS試験)試験中 <sup>5)</sup>
パクリタキセル	末梢神経障害 (筋肉痛)	芍薬甘草湯	ベオニフロリンによるカルシウムの細胞内への流入抑制作用およびグリチルリチンによるカリウムの細胞外流出促進作用	
シスプラチン	食欲不振	六君子湯	ヘプタメトキシフィラボンのセロトニン(5-HT) <sub>2A</sub> 受容体拮抗作用によるグレリン分泌低下抑制	プラセボ対照多施設二重盲検前向き試験
イリノテカン 塩酸塩	下痢	半夏瀉心湯	バイカリンのβ-グルクロニダーゼ阻害作用による下痢発生予防	後ろ向き試験 <sup>6)</sup>
FOLFOX療法 FOLFIRI療法 ドキソルピシン	口内炎		プロスタグランジン(PGE) <sub>2</sub> 、シクロオキシゲナーゼ(COX) <sub>2</sub> 抑制による鎮痛作用(成分レベル未確定) ペルレリンの抗菌作用	プラセボ対照多施設二重盲検前向き試験第Ⅱ相(HANGESHA試験)試験中 <sup>7)</sup>
各種抗がん剤	体力低下、 免疫力低下	補中益気湯	Biological Response Modifier (BRM)	後ろ向き試験
	体力低下、 免疫力低下	十全大補湯		



### 芍薬甘草湯と筋肉痛

芍薬甘草湯は、芍薬の主要成分ペオニフロリンがカルシウムの細胞内への流入を抑制し、他方で甘草の主要成分グリチルチンがカリウムの細胞外への流出を促進する。

タキサン系抗がん剤による末梢神経障害(筋肉痛)に芍薬甘草湯が有効であることは報告されている。

### 六君子湯と食欲不振

抗がん剤の中でも特にシスプラチンは、消化管エンテロクロマフィン(EC)細胞を刺激してセロトニン産生を促し、グレリン分泌細胞を抑制して食欲不振を起こさせることが知られており、シスプラチンを用いた食欲不振モデルにおいて六君子湯の効果が確認された<sup>5)</sup>。六君子湯の構成生薬である陳皮の主要成分ヘプタメトキシフラボンが、食欲増進ペプチドであるグレリンの分泌細胞のセロトニン(5-HT)<sub>2B</sub>受容体に対して5-HTと拮抗的に働いて、グレリン分泌細胞からのグレリン分泌低下を抑制させることがわかって<sup>6)</sup>。

運動不全型の機能性ディスペプシアにおいて、常用量と低用量(常用量の1/30)を比較した多施設二重盲検前向き試験ではその効果が確認されている<sup>6)</sup>。最近ではプラチナ系抗がん剤による食欲不振に対する報告もあり<sup>7)</sup>、臨床的エビデンスレベルは十分ではないものの、抗がん剤による食欲不振に六君子湯を用いることは強く推奨される。

### 半夏瀉心湯と下痢、口内炎

イリノテカン塩酸塩による下痢には、投与開始24時間以内に発現する早期性下痢と、投与数日後に発現する遅発性下痢がある。前者はイリノテカン塩酸塩のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用により副交感神経が刺激され、腸管運動が亢進した運動亢進型下痢である。後者の遅発性下痢は、イリノテカン塩酸塩の活性代謝物 SN-38 のグルクロン酸抱合体

が、腸内細菌 *Eubacterium* の  $\beta$ -グルクロニダーゼによって SN-38 に脱抱合され、濃度依存的に Cl イオンの分泌を増加させて、腸管粘膜の細胞を傷害することで下痢が発生する。半夏瀉心湯はイリノテカン塩酸塩による遅発性下痢の発現を抑制することがよく知られている<sup>8)</sup>。機序については黄芩に含まれるフラボノイド配糖体であるバイカリンには  $\beta$ -グルクロニダーゼ阻害活性があるため、腸管での活性型 SN-38 の再生成を抑えることで下痢を予防することが報告されている。

最新の研究では、抗がん剤による早期性下痢の主要なタイプである腸液分泌型下痢の病因であるプロスタグランジン(PG)<sub>E2</sub>産生を半夏瀉心湯の複数成分が抑制し、下痢をコントロールしている可能性が示唆されている。

がん化学療法による口内炎はその痛みのため摂食障害の原因となり、QOL を著しく低下させるにもかかわらず有効な治療手段がほとんどない。予防的な手法として口腔内清潔や、抗がん剤の口腔内に到達する薬剤濃度を低下させる目的で氷などを利用したクライオセラピーが試みられている。

口内炎の痛みは感覚神経への PGE<sub>2</sub> の作用により誘発されると考えられている。半夏瀉心湯は、炎症部位の痛みの発生物質である PGE<sub>2</sub> 産生を濃度依存性に抑制することが成分レベル、遺伝子レベルの解析で明らかとなりつつある<sup>9)</sup>。

また、抗がん剤による免疫力低下に伴い、口腔内細菌叢による二次感染も口内炎を増悪させる原因になる。半夏瀉心湯の構成生薬である黄連の主要成分ベルベリンは広い抗菌作用を有しており、効果発現の一つの機序と考えられている。われわれは、化学療法(FOLFOX 療法または FOLFIRI 療法)による口内炎に、半夏瀉心湯の含嗽および局所塗布療法が有効であることを少数例で報告した<sup>10)</sup>。現在、プラセボ対照多施設二重盲検前向き試験の第II相試験(HIANGESHA 試験)で胃がん・大腸がんの化学療法中に発生する口内炎を予防もしくは軽減できるかどうかを検討している。

### 補中益気湯・十全大補湯・人参養栄湯と体力低下、免疫力低下、造血能低下

補中益気湯と十全大補湯は、Biological Response Modifier (BRM) として免疫機能改善作用、栄養状態改善作用、生体防御作用を持っており、術後の QOL の改善、がん化学療法や放射線療法による副作用の軽減、緩和ケアなどに使用されている。

補中益気湯は主に免疫力アップを目的に使用されている。その作用機序として、これまでに抗ウイルス作用(インフルエンザなど)や抗菌作用(MRSAなど)、NK細胞活性化、CTL免疫誘導などが基礎的研究で明らかとなりつつある。最近では、外科的ストレスによる免疫力低下の防止作用も報告されている。

十全大補湯は主に抗がん剤による骨髄造血能低下、特に血小板減少、赤血球減少に効果があることで使用されている。現在、がん患者に使用できる血小板を増加させる唯一の薬である。また赤血球増加に関しても安全性が高く臨床的に有用であると報告されている。

### ◆5-FU合剤や分子標的薬による皮膚障害

5-FU合剤(カベシタピン、TS-1など)や分子標的薬(セツキシマブ、スニチニブなど)の副作用として高頻度に手足症候群(hand-foot syndrome)が発現する。本症候群は手掌や足底などの圧力がかかりやすい部位に発赤、水疱、亀裂、角化などが出現するもので、歩行が困難になるほどの激しい疼痛を伴うことがある。通常は保湿クリームを塗布したり、疼痛や炎症に対してはステロイド外用薬やNSAIDsが用いられるが、標準化された治療法は未だ確立されていない。本症候群に対しては桂枝茯苓丸と柴苓湯の併用が有効であることが報告されている。桂枝茯苓丸は末梢循環不全を改善し、柴苓湯は抗炎症作用を有するとともに水分代謝を改善することが考えられる。

丸は末梢循環不全を改善し、柴苓湯は抗炎症作用を有するとともに水分代謝を改善することが考えられる。

エルロチニブなどの上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害薬の副作用としては痤瘡様皮膚炎、脂漏性皮膚炎、癬痒症、乾皮症、爪囲炎などが起こる。これらの皮膚障害にはステロイド外用薬、NSAIDs、抗アレルギー薬などが用いられるが、保湿剤の予防的使用が推奨されている。しかし、決定的な治療法は見つかっていない。

漢方では、十全大補湯が皮膚障害(爪囲炎)に有効であると報告されている。

### ●外科手術の合併症

腹部外科手術後のイレウスに対する大建中湯の効果は広く知られている。大建中湯は合剤として米国FDAで臨床治験薬TU-100として承認され、その効果を検証するためのプラセボ対照二重盲検の治験が始まっていて、すでに健常人では有効性が証明された<sup>11)</sup>。外科手術による合併症に使用される主な漢方薬を表2に挙げる。

表2 外科手術による合併症に使用される主な漢方薬

合併症	漢方薬
イレウス	大建中湯
機能性ディスペプシア(FD)	六君子湯
肺がん術後の咳	麦門冬湯
高アンモニア血症	大建中湯
黄疸、肝障害	茵陳蒿湯
排尿障害	牛車腎気丸
全身倦怠感	補中益気湯、十全大補湯

●放射線療法の合併症

近年、放射線療法の技術的進歩は著しく、外科手術と匹敵する治療効果が認められている。放射線療法による合併症に使用される主な漢方薬を表3に挙げる。

表3 放射線療法による合併症に使用される主な漢方薬

合併症	漢方薬
口腔がん治療後の口腔内炎	半夏瀉心湯
頭頸部がん治療後の口腔乾燥(唾液分泌障害)	麦門冬湯
婦人科がん治療後の腹部膨満感(腹部膨満感)	大建中湯、六君子湯
放射線性皮膚炎	紫雲膏

●がん治療中の体力・気力の維持

がん治療中の全身倦怠感、食欲不振、免疫力低下などに対して使われる。代表的な漢方薬は補中益気湯、十全大補湯、人参養榮湯であるが、使用するには順番として、軽症では補中益気湯、中等症では十全大補湯、重症で離床も困難な場合に人参養榮湯である。

●緩和ケア

がんの進行に伴う疼痛や全身状態の悪化は、体力だけでなく気力をも低下させて、治療意欲までも低下させる。ペインコントロールを中心とした緩和ケアは、がん治療の早期から取り組むことが望ましいが、麻薬使用によるせん妄、異常行動が問題となることがあり、これまで対応に苦慮してきた。このような場合には、最近、抑肝散の使用が推奨されている。緩和ケアに使われる主な漢方薬を表4に例示した。

最後に、がんと闘う年齢層は高く、高齢者特有の問題点も多い。紙面の都合上割愛したが、ぜひ『老年医学(Geriatric Medicine)』という専門誌をご一読いただきたい。目から鱗の情報が満載されている<sup>12)</sup>。

表4 緩和ケアに使われる主な漢方薬

症状	漢方薬
全身倦怠感、免疫力低下	補中益気湯、十全大補湯、人参養榮湯
食欲不振	六君子湯、補中益気湯、茯苓飲
嘔気・嘔吐	茯苓飲、六君子湯
イレウス、便秘	大建中湯
軽度のがん性疼痛	牛車腎気丸、ブシ末、芍薬甘草湯、防己黄耆湯、八味地黄丸
こむら返り	芍薬甘草湯
抑うつ状態	抑肝散
抗がん剤の副作用、外科手術や放射線療法の合併症	十全大補湯、六君子湯、大建中湯、半夏瀉心湯、牛車腎気丸、柴苓湯
浮腫	柴苓湯、五苓散
脳浮腫	五苓散

文献

- 1) 河野 透. 薬局. 2011, 62, p.3449.
- 2) Kono, T. et al. Evid Based Complement Alternat Med. 2011, doi:10.1093/ecam/ncp200.
- 3) Nishioka, M. et al. Int J Clin Oncol. 2011, 16, p.322.
- 4) Kono, T. et al. Jpn J Clin Oncol. 2009, 39, p.847.
- 5) Takeda, H. et al. Gastroenterology. 2008, 134, p.2004.
- 6) 原澤 茂ほか. 医学のあゆみ. 1998, 187, p.207.
- 7) Ohno, T. et al. Clin Exp Gastroenterol. 2011, 4, p.291.
- 8) Mori, K. et al. Cancer Chemother and Pharmacol. 2003, 51, p.403.
- 9) Kono, T. et al. Gastroenterology. 2012, 142, p.S-673.
- 10) Kono, T. et al. World J Oncol. 2010, 1, p.232.
- 11) 河野 透ほか. 医学のあゆみ. 2012, 241, p.163.
- 12) 荒井啓行ほか. 特集「高齢者における漢方・代替医療の役割」. Geriatric Medicine. 2011, 49, p.613.

■第一に選択すべき漢方

■抗がん剤の副作用

- ・オキサリプラチンによる末梢神経障害……………牛車腎気丸
- ・タキサン系による末梢神経障害……………牛車腎気丸
- ・タキサン系による筋肉痛……………芍薬甘草湯
- ・食欲不振……………六君子湯
- ・下痢……………半夏瀉心湯
- ・口腔内炎……………半夏瀉心湯(含嗽)
- ・全身倦怠感……………補中益気湯
- ・骨髄抑制……………十全大補湯

■術後、緩和ケア

- ・イレウス……………大建中湯
- ・高アンモニア血症……………大建中湯
- ・排尿障害……………牛車腎気丸
- ・機能的ディスベプシア……………六君子湯
- ・せん妄……………抑肝散
- ・咳……………麦門冬湯
- ・麻薬による異常行動……………抑肝散
- ・体力、気力の低下(PSの悪化) 軽度 ……補中益気湯  
中等度 ……十全大補湯  
高度 ……人参養榮湯
- ・浮腫……………柴苓湯、五苓散

■本冊子のご使用にあたって

●漢方薬の副作用

- ・漢方薬の副作用は、薬の使い方の誤りによって生じるものと、生薬そのものの薬理学的作用やアレルギー反応に基づくものがある。
- ・甘草を含む漢方薬を大量に服用すると、低カリウム血症や浮腫、血圧の上昇などの偽アルドステロン症を引き起こす場合がある。甘草は約7割の漢方薬に入っているので、重複して用いる場合は2.5g以下にする。
- ・漢方薬の副作用の中で重篤なものとして、間質性肺炎や肝障害が挙げられる。これらの副作用にはアレルギー反応の関与が示唆されており、原因生薬として黄芩の可能性を指摘する報告があるほか、単一生薬の主成分によるものではなく、複数の生薬が関与する反応である可能性もあり、そのメカニズムの詳細は明らかにされていない。

だいけんちゅうとう  
大建中湯

国際名 daikenchuto

- 術後の麻痺性・単純性イレウスや排便異常の改善、および発症予防などに使用される。イレウスでは胃管・イレウス管からの投与も行われる。
- 作用機序として、消化管運動神経刺激(アセチルコリン・サブスタンスPの遊離)による腸管運動亢進作用、腸管粘膜血流関連ペプチドCGRP関連因子に対する亢進作用による腸管血流増加作用などを有している。
- 近年では、門脈や上腸間膜動脈の血流増加作用や腸管粘膜防御作用(抗炎症作用)が報告され、肝切除後や生体肝移植後の高アンモニア血症、さらにはクローン病にも臨床使用されている。

## ◆構成生薬

カンキョウ(乾姜=しょうが)、ニンジン(人參)、サンショウ(山椒)、コウイ(膠飴=マルトース)

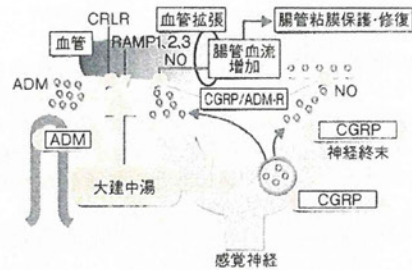
## ◆投与方法

7.5~15g/日を経口投与(通常食前または食間分3)  
【チューブ内投与例(単純性癒着性イレウス等)】1回5.0g(2包)を20ccの微温湯で溶解して投与。イレウス管投与時は投与後30~60分クランプした後に開放(以上の処置を通常1日3回)。

## ◆実地臨床における応用例

- 手術後の麻痺性イレウス、単純性癒着性イレウス
- 排便異常
- 肝切除後や生体肝移植後の高アンモニア血症
- クローン病

14

図1 大建中湯の腸管粘膜血流改善作用<sup>2)</sup>

## ◆現在までに得られているEBM

## ●薬効薬理

- 腸管粘膜血流改善作用：カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)/アドレノメデュリン(ADM)およびCGRP/ADM関連受容体に対する作用<sup>1) 2) 3) 4)</sup>(図1)
- 門脈血流増加作用<sup>5)</sup>
- 上腸間膜動脈血流増加作用<sup>6)</sup>
- 腸管粘膜炎症性サイトカイン発現抑制作用<sup>7)</sup>
- CPT-11誘発炎症性サイトカインおよびアポトーシス抑制作用<sup>8)</sup>
- 消化管運動促進作用(図2)
  - セロトニン3型(5-HT<sub>3</sub>)受容体、4型(5-HT<sub>4</sub>)受容体を介するアセチルコリン遊離促進作用<sup>9) 10) 11)</sup>
  - モチリン分泌促進作用<sup>12) 13)</sup>
  - パニロイド(腸管粘膜層)受容体刺激作用<sup>14)</sup>
- 上行結腸排出能促進作用<sup>15)</sup>
- モルヒネ誘発消化管輸送遅延改善作用<sup>11) 16)</sup>
- 術後イレウス改善作用<sup>17)</sup>
- 腸管粘膜血流改善作用<sup>18)</sup>

15

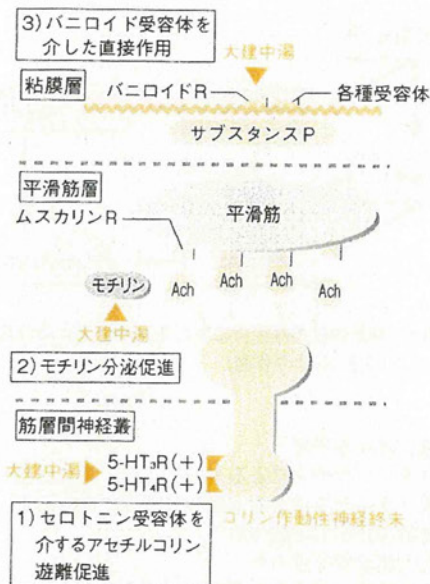


図2 大建中湯の消化管運動促進作用

- 術後癒着性イレウス保存的治療(イレウス管治療例)での挿入期間や在院日数の短縮、早期の経口摂取開始<sup>25)</sup>
  - 腹部手術後イレウス例の再手術率・再発率を低下<sup>26)</sup>
  - 術後癒着性イレウス例のロングチューブおよび手術への移行率を低下<sup>27)</sup>
  - 大腸がん術後の癒着性小腸閉塞症例の入院日数短縮および入院費低減<sup>28)</sup>
  - クローン病患者のイレウス様症状緩解までの期間を短縮<sup>29)</sup>
  - 胃全摘術後空腸囊置再建後の停滞症状を改善<sup>30)</sup>
  - 小児の術後イレウスや機能的腸管閉塞状態を改善<sup>31) 32)</sup>
  - 婦人科腫瘍術後の腹部膨満感・腹部痛を有意に改善し、初回排ガス・初回排便までの平均時間を有意に短縮<sup>33)</sup>
  - 大腸内視鏡検査前処置に有用<sup>34)</sup>
  - 腹腔鏡下結腸直腸切除術後の排ガスを促進<sup>35)</sup>
- <肝胆脾>
- 門脈血流増加作用(健常人、肝硬変症例、生体肝移植症例)<sup>5)</sup>
  - 肝切除後の血中アンモニア濃度を低下<sup>36) 37)</sup>

## ◆使用時のポイント

- 術後のみならず、化学療法やオピオイド系鎮痛剤の腸管蠕動運動抑制による便秘にも用いられている。
- 構成生薬は全て食品(しょうが、山椒、人參、糖)としても用いられている。重篤な副作用の発現頻度は低く、安全な漢方薬の1つである。
- 服用時に水や湯に溶かす方法も勧められる。

①類洞閉塞症候群の肝障害軽減作用<sup>19)</sup>②大建中湯の薬物動態<sup>20)</sup>

## ●臨床効果

## &lt;消化管&gt;

①術後癒着性イレウスによる腹部膨満感、悪心・嘔吐を改善<sup>21)</sup>

②大腸がん開腹手術後の排ガスまでの期間、術後入院日数

## ◆大建中湯・豆知識

大建中湯の“中”は消化管を指し、消化管を大きく建て直すという意味。現在、日本で最も使用頻度が高い漢方処方の一つである。中国(中医)で用いられている大建中湯は山椒を含んでおらず(中国では花椒)、米国FDAで臨床治験薬(TU-100)として承認された大建中湯は、わが国特有の処方と言える。

## ◆文献

## ●薬効薬理

- 1) Kono, T. et al. J Surg Res. 2008, 150, p.78.
- 2) Kono, T. et al. Surgery. 2009, 146, p.837.
- 3) Kono, T. et al. J Crohn's and Colitis. 2009, 4, p.161.
- 4) Kono, T. et al. J Gastroenterol. 2011, 46, p.1187.
- 5) Ogasawara, T. et al. Hepato-Gastroenterology. 2008, 55, p.574.
- 6) Takayama, S. et al. Tohoku J Exp Med. 2009, 219, p.319.
- 7) Yoshikawa, K. et al. Dig Dis Sci. 2008, 53, p.1824.
- 8) Chikakiyo, M. et al. Surg Today. 2012, 42, p.60.
- 9) Shibata, C. et al. Surgery. 1999, 126, p.918.
- 10) Satoh, K. et al. Dig Dis Sci. 2001, 46, p.250.
- 11) Fukuda, H. et al. J Surg Res. 2006, 131, p.290.
- 12) Nagano, T. et al. Biol Pharm Bull. 1999, 22, p.1131.
- 13) Satoh, Y. et al. J Trad Med. 2010, 27, p.115.
- 14) Satoh, K. et al. Jpn J Pharmacol. 2001, 86, p.32.
- 15) Manabe, N. et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010, 298, p.G970.
- 16) Nakamura, T. et al. Jpn J Pharmacol. 2002, 88, p.217.
- 17) Hayakawa, T. et al. J Smooth Muscle Res. 1999, 35, p.47.
- 18) Murata, P. et al. Life Sci. 2002, 70, p.2061.
- 19) Narita, M. et al. J Gastroenterol Hepatol. 2009, 24, p.1051.
- 20) Munekage, M. et al. Drug Metabolism Disposition. 2011, 39, p.1784.

18

## ●臨床効果

- 21) 久保宣博ほか. Prog Med. 1995, 15, p.1962.
- 22) 永嶋裕司ほか. Prog Med. 1998, 18, p.903.
- 23) 今津嘉宏ほか. Prog Med. 2004, 24, p.1398.
- 24) 壁島康郎ほか. 日消外会誌. 2005, 38, p.592.
- 25) 古川良幸ほか. 日消外会誌. 1995, 28, p.956.
- 26) Ito, T. et al. J Int Med Res. 2002, 30, p.428.
- 27) 大藪久則ほか. Prog Med. 1995, 15, p.1954.
- 28) Yasunaga, H. et al. Evid Based Complement Alternat Med. 2011, doi:10.1155/2011/264289.
- 29) 高添正和ほか. 厚生労働省難治性炎症性腸管障害調査研究班. 平成9年度研究報告書. 1998, p.137.
- 30) Endo, S. et al. Am J Surg. 2006, 192, p.9.
- 31) Ohya, T. et al. Am J Chin Med. 2003, 31, p.129.
- 32) 米川浩伸ほか. 小児外科. 2005, 37, p.291.
- 33) 武市和之ほか. 産婦人科漢方研究のあゆみ. 2009, 26, p.65.
- 34) Saida, Y. et al. Digestive Endoscopy. 2005, 17, p.50.
- 35) Yoshikawa, K. et al. Surg Today. 2011 Dec 28. [Epub ahead of print] doi 10.1007/s00595-001-0094-4
- 36) Kaiho, T. et al. Hepato-Gastroenterology. 2004, 52, p.161.
- 37) 石川義典ほか. 臨外. 2008, 63, p.497.

19

ごしゃじんきがん  
牛車腎気丸

国際名 goshajinkigan

- ・大腸がんの世界的標準治療薬であるオキサリプラチンによる末梢神経障害に対する有効性が報告され、タキサン系抗がん剤による末梢神経障害にも有効であることが消化器領域、婦人科領域などで報告されている。
- ・術後の排尿障害にも応用されている。
- ・腰下肢痛、前立腺肥大症や過活動膀胱による頻尿や排尿困難、および糖尿病性神経障害(しびれ、冷感)などに頻用されている。
- ・作用機序として、NOを介した末梢血流改善作用、 $\kappa$ -オピオイド受容体を介した鎮痛作用が報告されている。

## ◆構成生薬

ジオウ(地黄)、ゴシツ(牛膝)、サンシュユ(山茱萸)、サンヤク(山薬)、シャゼンシ(車前子)、タクシャ(沢瀉)、ブクリョウ(茯苓)、ボタンピ(牡丹皮)、ケイヒ(桂皮)、ブシ(附子)

## ◆投与方法

7.5g/日を経口投与(通常食前または食間分3)

## ◆実地臨床における応用例

- ・抗がん剤(タキサン系抗がん剤、オキサリプラチン)による末梢神経障害
- ・術後の排尿障害(頻尿、排尿困難)

## ◆現在までに得られているEBM

## ●薬効薬理

- ① NO 産生促進による末梢血流改善作用<sup>1)</sup>
- ②  $\kappa$ -オピオイド受容体を介した抗侵害受容(鎮痛)作用<sup>2)</sup>
- ③ しびれに対する作用<sup>3)</sup>

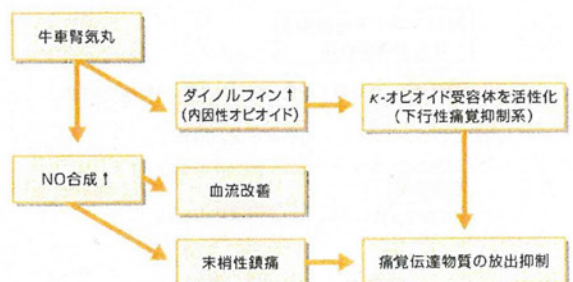


図1 糖尿病性神経障害における牛車腎気丸の作用機序(文献2)より作図

- ④冷感に対する作用<sup>4) 5)</sup>
- ⑤オキサリプラチンによる末梢神経障害改善作用<sup>6)</sup>
- ⑥パクリタキセルによる末梢神経障害改善作用<sup>7)</sup>
- ⑦律動的膀胱収縮抑制作用<sup>8)</sup>
- ⑧膀胱機能改善作用<sup>9) 10)</sup>
- ⑨過活動膀胱におけるC線維亢進抑制作用<sup>11)</sup>
- ⑩過活動膀胱改善作用<sup>12)</sup>

## ●臨床効果

- ①オキサリプラチンによる末梢神経障害を軽減<sup>13) 14) 15) 16) 17)</sup>
- ②パクリタキセルによる末梢神経障害を改善<sup>18) 19) 20) 21) 22) 23)</sup>
- ③がん術後のリンパ浮腫を改善<sup>24)</sup>