

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, Sakuragi N.	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, Sakuragi N.	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
Kobayashi N, Abedini M, Sakuragi N, Tsang BK.	PRIMA-1 increases cisplatin sensitivity in chemoresistant ovarian cancer cells with p53 mutation: a requirement for Akt down-regulation.	J Ovarian Res	6 (1)	7	2013
Kato T, Watari H, Takeda M, Hosaka M, Mitamura T, Kobayashi N, Sudo S, Kaneuchi M, Kudo M, Sakuragi N.	Multivariate prognostic analysis on the patients with adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy.	J Gynecol Oncol	24 (3)	222-228	2013
Dong P, Kaneuchi M, Konno Y, Watari H, Sudo S, Sakuragi N.	Emerging therapeutic biomarkers in endometrial cancer.	Biomed Res Int	2013	130362	2013
Mitamura T, Watari H, Wang L, Kanno H, Hassan MK, Miyazaki M, Katoh Y, Kimura T, Tanino M, Nishihara H, Tanaka S, Sakuragi N.	Downregulation of miRNA-31 induces taxane resistance in ovarian cancer cells through increase of receptor tyrosine kinase MET.	Oncogenesis	25 (2)	e40	2013
Todo Y, Watari H, Okamoto K, Hareyama H, Minobe S, Kato H, Sakuragi N.	Tumor volume successively reflects the state of disease progression in endometrial cancer.	Gynecol Oncol	129 (3)	472-477	2013
Sakuragi N.	Recent advances in research on epigenetic alterations and clinical significance of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: an introduction.	Int J Clin Oncol	18 (2)	183-185	2013
Watari H, Todo Y, Kang S, Odagiri T, Sakuragi N.	Proposal of a concept and design of a randomized phase III trial investigating the survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer.	J Obstet Gynaecol Res	40 (2)	312-316	2014
Todo Y, Watari H, Kang S, Sakuragi N.	Tailoring lymphadenectomy according to the risk of lymph node metastasis in endometrial cancer.	J Obstet Gynaecol Res	40 (2)	317-321	2014
Dong P, Kaneuchi M, Watari H, Sudo S, Sakuragi N.	MicroRNA-106b modulates epithelial-mesenchymal transition by targeting TWIST1 in invasive endometrial cancer cell lines.	Mol Carcinog	53 (5)	349-359	2014
Iwase S, Yamamoto D, Kuroda Y, Kawaguchi T, Kitamura K, Odagiri H, Teramoto S, Akazawa K, Nagumo Y.	Phase II trial of preoperative chemotherapy for breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 trial.	Anticancer Res	31 (4)	1483-1487	2011

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

ランチョンセミナー
緩和ケアにおける漢方治療

日本大学医学部附属板橋病院緩和ケア室

木下 優子

産婦人科 漢方研究のあゆみ No.27 別刷

発行：2010年4月20日
産婦人科漢方研究会

発行所 株式会社 診断と治療社

ランチョンセミナー

緩和ケアにおける漢方治療

日本大学医学部附属板橋病院緩和ケア室

木下 優子

はじめに

漢方は緩和ケアで重要視される QOL 改善に効果がある。また西洋医学の治療における副作用軽減でも漢方治療は有効である。そこで日本大学医学部附属板橋病院では緩和ケアにおいて漢方を積極的に取り入れており、緩和ケアチームにも平成 15 年の発足時より、東洋医学科の医師が加わっている。また院内で整備されている症状緩和マニュアルにも漢方の項目がある。今回は緩和ケアでよく使用される医療用エキス製剤について、症状緩和とマニュアルにある項目を中心に説明する。

I 緩和ケアでの漢方薬の使い方 (表 1)

漢方を使う場面としては全身倦怠感、免疫力増強、食欲不振等が多く、それに次いで、副作用や随伴症状の軽減(嘔気嘔吐、吃逆など)が多い。

1. 全身倦怠感

- ・免疫力強化, 全身倦怠感の改善の基本処方: 十全大補湯エキス 3 包分 3.
- ・効果: 免疫力強化・全身倦怠感の改善・放射線治療, 化学療法の副作用軽減など.

漢方という「補剤」一身体を補い、体力をつける薬。悪性腫瘍に対して QOL の改善のために最もよく使われる処方である。患者さんが免疫力をつける漢方薬があると聞いたと言ってきた時には大体、十全大補湯であることが多い。顔色が優れず、全身倦怠感、疲労感、貧血を伴うものの諸症

状に使う。慢性消耗性疾患に用いる。皮膚の乾燥、盗汗、口腔内乾燥、手足の冷えなどを伴うことがある。熱状はない。印象としてはかさかさ枯れた感じ、または貧血らしい感じ、バランスの悪さを感じるなどがある。十全大補湯は漢方医学的には気血両虚(表 2)の薬である。気血両虚とは気虚と血虚が並存する状態である。気とは簡単にい

表 1 処方からみる使い方の目標

漢方処方	使い方の目標
十全大補湯	全身倦怠感の改善 QOL の向上 放射線治療・化学療法の副作用軽減
補中益気湯	食欲不振改善 全身倦怠感の改善
茯苓飲	嘔気嘔吐 胃酸の逆流 胃の入り口でつかえて入っていない
六君子湯	嘔気嘔吐 胃もたれ 原因不明の吐き気
半夏瀉心湯	カンプトテシンの下痢
啓脾湯	その他の抗癌剤による下痢 原因不明の下痢
牛車腎気丸	手足のしびれ
大建中湯	麻痺性イレウス オピオイドによる便秘
立効散	口内炎
呉茱萸湯 芍薬甘草湯	吃逆(しゃっくり)
加味逍遙散 女神散	ホルモン剤による更年期様症状
麻黄湯	ビスフォスフォネート製剤の副作用
田七人參	出血源がはっきりしない出血

表2 気虚と血虚の症状

	気虚	血虚
症状	体がだるい 気力が出ない 食欲がない 疲れやすい 不安になる 食後眠くなる 日中眠くなる 風邪をひきやすい 声が小さい、力がない 胃下垂である	髪が細い、髪の毛が抜けやすい 顔色が青白い 皮膚がかさかさする 手が荒れる、あかぎれができる 爪が割れやすい、段差ができる 唇が乾燥する かかとでストッキングが破れる 足がつりやすい 月経不順 集中力が出ない 眠れない 眼精疲労 手足の先がしびれる めまい感がある ささくれができやすい 貧血がある

うと生体を巡るエネルギーのことで、気虚とはこのエネルギーが低下した状態を指す。具体的には疲れやすい、食欲がない、体がだるいなどの症状である。血とは生体を巡っている赤い液体とその働きのことで、血虚とはこれが不足した状態を指す。貧血は血虚だと解釈できる。それ以外にも、皮膚の乾癢、毛髪の抜けやすさ、白髪など悪性疾患に罹患した時の症状の多くが血虚であると考えられる。そこで、気虚と血虚の両方を補う十全大補湯が頻用処方であり、かつ有効である。

食欲不振が強く、十全大補湯が服用できない場合は補中益気湯エキス3包分3とする。

2. 食欲不振

- ・基本処方：補中益気湯エキス3包分3。

補中益気湯は気虚の処方であり、通常の外来では疲れやすいという時に最もよく使われる処方である。そのことから癌による全身倦怠感にも用いられる。食欲不振、食事を食べていると砂を噛んでいるような味気ない感じがする、食後眠いなど食に関する異常を訴えることが多い。様々な疲労や全身倦怠感の治療に使われる。微熱、手足の倦怠感、言葉や眼に力がない、熱いものを好む、口中に白沫が出る、動悸、などの症状を認めることがある。

胃での症状では主として2つの処方が用いられる。茯苓飲と六君子湯である。入り口の茯苓飲、出口の六君子湯と覚えると覚えやすい。

- ・胃の入り口でつかえてうまく入っていない場

合：茯苓飲エキス3包分3。

機能的な異常はもちろん、器質的な狭窄があっても有効な場合がある。飲んでしばらくは食べられるというケースが多いので食直前の投与にすることが多い。通過障害を伴う場合が多いので、煎じ薬にするかお湯に溶いて内服させる。茯苓飲は「呑酸」といって胃酸の逆流に対しても有効な処方である。ストレスが強くてのどのつかえ感を伴う場合(漢方では「咽中炙臑(のどに炙った肉がつかえたような感じ)」という)には、茯苓飲合半夏厚朴湯を用いるが、通過障害には茯苓飲のみのほうがよく効く。よりシンプルな処方にしたほうが効果は得やすいのである。

- ・胃もたれ感が強い・胃の中に物がたまって出て行かない場合：六君子湯エキス3包分3。

最近、機能性ディスペプシア(functional dyspepsia: FD)に有効であることで注目を集めている処方であるが、胃もたれする時の頻用処方である。胃の内容物を送り出す作用があることから、食べるとすぐお腹がいっぱいになってしまうという時に有効。食欲増進効果も期待できる。

3. 嘔気・嘔吐

嘔気嘔吐も食欲不振とほぼ同じ処方を使用する。

- ・胃酸の逆流がある場合：茯苓飲エキス3包分3。
- ・胃もたれ感が強い場合：六君子湯エキス3包分3。

漢方薬はエキス剤か煎じ薬であるためにドラッグコンプライアンスが悪く、嘔気嘔吐がある時に

は内服は困難である。しかし、六君子湯は難治性の嘔気嘔吐で著効を示すことがあり、他の薬が無効であるときには選択を検討すべきであると考えられる。実際、乳癌の50歳代女性でナウゼリン[®]、プリンペラン[®]、ノバミン[®]、セレネース[®]すべて無効でアタラックス-P[®]のみやや有効であった症例で六君子湯だけが効果があった。

気分の落ち込みが強い時には鬱状態の時に使われる香蘇散エキスを併用することがある。

化学療法による嘔吐については茯苓飲も使うが、十全大補湯の事前投与が有効であることが多い(次項参照)。

4. 放射線治療・化学療法の副作用軽減

いずれも開始前(できれば2週間以上)より十全大補湯エキス3包分3を投与する。

投与することによって副作用の軽減を図ることができる。それまで抗癌剤を投与するたびに白血球減少のために次のクールに入るのが遅れていた患者が計画通り治療できるようになったり、嘔気嘔吐の回数を減らしたりすることができる。もちろん、全身倦怠感の改善にも有効であるため、抗癌剤で癌は縮小しているものの、投与するたびに全身倦怠感が強く、何もできないといったことを改善し、QOLの向上に寄与することも可能である。

放射線治療や化学療法の副作用は漢方での気血両虚に相当する症状が多い。嘔気嘔吐や食欲不振は気虚にあたる。白血球減少や貧血、脱毛、口内炎、皮膚のやけどなどは血虚にあたる。そのため、十全大補湯の事前投与が有効になる。ここで問題になるのは事前投与ということである。早く始めてもらったほうが効果がある。そこで、漢方は未病を治す(病気と認定される前の症状を治して、病気にならないようにする)といっても、事前投与は意味があるのかという議論がある。しかし、放射線治療や化学療法を行う患者は大きな手術を受けていたり、あるいは手術不能例であることが多い。大きな手術を受けていればそのときの侵襲や出血により気血両虚に陥っている可能性は高い。手術不能例では現病によって全身状態の悪化をみて気血両虚であることが多い。そのため事前投与が推奨されるのである。

胸椎に放射線治療を行っている時の食道の不快

感には加味逍遙散エキス3包分3を用いる。これは構成生薬の一つである山梔子の清熱作用が有効であると考えられている。西洋医学ではよくアルロイドGを用いるが、これが飲みにくいという場合には漢方薬も選択できる。また両者を併用することも可能である。

化学療法中の嘔吐には茯苓飲エキスを投与する(3包分3または頓服)。症状に応じて、四君子湯エキスや六君子湯エキスを選択することもある。しかし、治療中は嘔気が強いため、内服自体が困難なことも多く、十全大補湯の事前投与が第一選択となる。

【化学療法中の下痢】

- ・カンプトテシンの下痢：半夏瀉心湯エキス3包分3。
- ・それ以外の場合：啓脾湯エキス3包分3。
- ・化学療法時のしびれ：牛車腎気丸エキス3包分3。

特にドセタキセルの副作用によるしびれに有効であるとして知られているのが牛車腎気丸である。しかし、オンコビンなどのしびれにはさほど効かないため、十全大補湯の併用が必要になる。

5. 便秘

- ・イレウスやモルヒネによる便秘：大建中湯エキス6包分3。

大建中湯は腸管蠕動を亢進させ、腸管の血流改善作用があることで知られており、麻痺性イレウスの頻用処方である。腸管蠕動を改善することからオピオイドによる便秘にも有効である。大建中湯の優れているところは下痢の時も内服継続できる点である。下痢と便秘を繰り返す患者は多く、下剤の調節は苦勞することが多い。大建中湯は腸管蠕動を亢進させる作用が注目されているが、本来は蠕動を調節する作用をもつ処方であり、下痢の時には抑える効果を示すことがある。

6. 口内炎

立効散エキス1包をお湯に溶かして、口の中に含ませる。1日数回。

ただし、化学療法・放射線治療中の口内炎は血虚による影響が大きいいため、十全大補湯の事前投与のほうが有効である。

7. 吃逆

呉茱萸湯エキスをお湯に溶かして内服させる。1日目：9包分3，2日目以降：6包分3で投与。または芍薬甘草湯を吃逆時，頓服。いずれも無効な場合は柿蒂(してい)の使用を検討する。

呉茱萸湯は頭痛の処方として知られているが，吃逆にも有効である。しかし，悪性疾患に伴う吃逆の場合には通常より多く内服させる必要がある。また冷えを伴っている場合が多いため，お湯に溶かして内服させることが重要である。エキスをそのまま水で内服させると効かないことがある。

芍薬甘草湯は下肢の痙攣に使う処方として知られているが，筋肉の緊張をとる作用があり，頭痛や吃逆にも用いられる。ただし，甘草を多く含むため偽アルドステロン症のリスクがあり，長期の連用には注意が必要である。そのために頓服とすることが望ましい。

柿蒂は柿のへたで民間療法で吃逆に用いられるものである。そのため医療用のエキス製剤にはないが，市販の漢方薬として存在する。

8. ホルモン剤による副作用

よくみられる症状が更年期様症状であるため，更年期症候群の頻用処方である加味逍遙散3包分3が用いられることが多い。また，のぼせが強い時は女神散エキス3包分3を用いる。この場合もベースに十全大補湯を内服させることは多く，十全大補湯がないと取れないのぼせも存在する。それ以外に，むくみには当帰芍薬散・五苓散，冷えには当帰四逆加呉茱萸生姜湯，下腹部の不快感には温経湯などを使い分ける。

9. ビスホスホネート製剤(ゾメタ[®])の副作用による痛み・発熱

ゾメタ[®]投与時より麻黄湯エキス3包分3を3日間内服。

発熱や激しい骨痛が風邪やインフルエンザで麻黄湯を使用する目標に近いことから使用を始めたところ，有効であった。特に外来で治療していて働いている人では，ゾメタ[®]投与後の社会復帰を早める効果があり，QOL向上につながると考えられた。

10. 下血などの消化管出血

田七人參(粉末)を3g分3。

田七人參は医療用のエキス製剤ではないが市販されており，滅菌のものも存在するので使用しやすい。下血に限らず出血源のはっきりしない出血では有効である。

おわりに

漢方薬は緩和ケアの様々な場面で応用できる。また患者のなかには緩和ケアというとまだまだ否定的なイメージをもつ患者が強く，末期治療だと考えるものも多い。漢方治療は患者の不快感の軽減だけでなくQOLも向上させることから，緩和ケアのイメージアップにもつながる可能性があると考えられる。同時に，西洋医学的治療の副作用軽減も可能であることから，治療の継続にも有効である。漢方は緩和ケアにおいて重要なツールであると考えられる。

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



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¹⁾。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

まで予算拠出に賛成してきた議員が反対票を投じるまでだった。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)^{2~5)}。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⁶⁾。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⁷⁾。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カ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

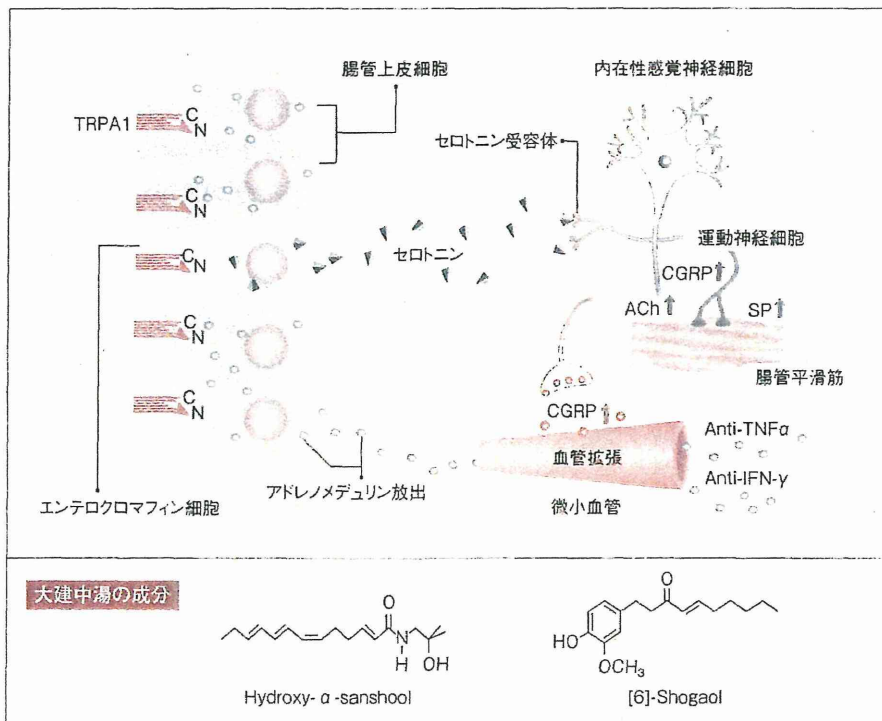


図1 大建中湯の薬理作用メカニズム (腸管血流と運動)