

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

漢方医学 (2010.01) 34巻1号:42～45.

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、肝繊維化抑制効果—

河野 透



—2009年のASCO GIでは 牛車腎気丸が国際的にも 注目されました。

河野 私は婦人科の医師と手術をする機会もありますが、婦人科領域の医師は漢方薬に精通している方が多く、神経痛治療に対して牛車腎気丸を使用されることがありま

す。そこでオキサリプラチンの末梢神経障害に牛車腎気丸を使ってみると、非常に効果があることがわかりました。これについては、第33回欧州癌治療学会(2008年)や2009年のASCO GIで発表し、MDアンダーソンがんセンターなどの世界的に著名な癌治療施設からも問い合わせがあり、大変驚いています。現在、牛車腎気丸のプラセボを作って進行

海外で高い関心を集める日本の漢方薬

—癌化学療法 of 副作用対策, クローン病治療, 肝線維化抑制効果—

河野 透

旭川医科大学 外科学講座消化器病態外科学分野 准教授

2009年1月、消化器系癌の国際学会として米国臨床腫瘍学会(ASCO)とともに高く評価されるGastrointestinal Cancers Symposium (ASCO GI)で、抗癌薬の神経毒性に対する牛車腎気丸の有効性が報告され多くの参加者の関心を集めた。また、7月には漢方薬をテーマとするレビューがSurgery誌のSurgical Research Reviewに掲載された。Surgery誌のSurgical Research Reviewに日本人のレビューが採用されたこと、その内容が漢方薬をテーマにしていたことは、非常にセンセーショナルなことであり、漢方薬が国際的な医療現場に対して存在感をアピールする契機となった。ここではASCO GIのご発表者であり、レビューの筆頭著者でもある河野透先生に、国際的に注目される漢方薬のエビデンスについてうかがった。

性大腸癌を対象に、全国で多施設のランダム化比較対照試験(GONE study)を進めており、まもなく結果を公表できると思います。

漢方薬にはいろいろな生薬を漠然と混合したものとイメージがありますが、現在では漢方薬にはどんな成分がどの程度ふくまれるかが、3次元HPLC法により容易に分析することができます(図1)。経口投与後に、胃を通過して糖鎖が切れるなどの変化や、一部吸収されて局所で効果を示すことが成分レベルで解析できるようになっています。

2009年のASCO GIで最初に受けた質問は、「これは葉や根をまぜた

だけのherbal medicineか」というものでした。日本と同様にherbal medicineに負のイメージがありますが、3次元HPLC法のフィンガープリントを提示し、安定した抽出成分で構成されている薬であることを説明すると納得し、とても興味を持って説明を聞いてくれました。

—Surgeryのレビュー内容についてお教え下さい。

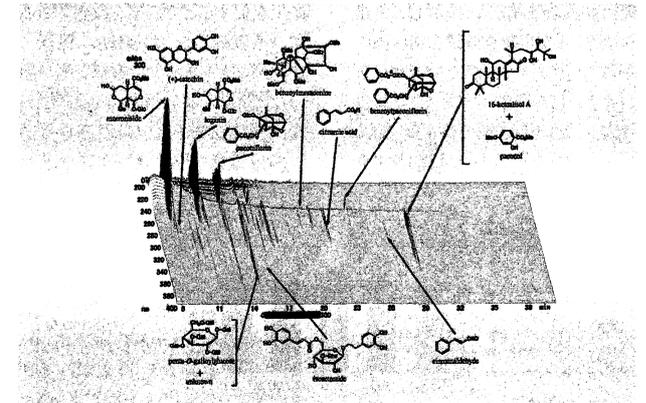
河野 Surgeryに掲載されたレビューでは、まず日本の漢方薬は抽出された物質で構成され、厳密な品質管理により成分が安定しているこ

1982年旭川医科大学卒業、86年旭川医科大学大学院修了、91年テネシー大学神経解剖学講座准教授、2001年旭川医科大学第2外科学講座講師、04年旭川医科大学第2外科学講座助教授(07年名称変更により外科学講座消化器病態外科学分野准教授)、1991年Neuroscience Fellowship, The Society for Neuroscience (USA)、2002年Young Investigator's Award, The American Motility Society (USA)、04年腹部救急医学学会会長賞。

とを説明し、その上でクローン病に対する大建中湯の新しい作用メカニズムについて解説しました。

大建中湯は術後の麻痺性・単純性イレウスの改善、予防などに汎用されていますが、その作用機序として、神経系などに存在するカルシウム伝子関連ペプチド(CGRP)の発現亢進を介した腸管血流増加作用などが明らかになっています。クローン病では腸管の慢性炎症で腸

管組織が破壊・再生を繰り返し、神経系の再生も遅延していることから、CGRPも低下しています。しかし、CGRPシステムが破壊されているクローン病に対しても大建中湯が効果を示すことから、別のメカニズムが関与していることが推測されます。そこで、同じカルシウム・ファミリーのアドレノメデュリン(ADM)に注目し、大建中湯とADMとの関連性について検討したのです。



漢方製剤の主な成分を1枚のチャートで同定することが可能になる。近年、漢方を含めた多成分系の植物製剤に関する論文を海外誌に投稿する際、フィンガープリントデータの添付を求められることが多い。

図1 牛車腎気丸(TJ-107)の3次元HPLC法によるフィンガープリント

クローン病に対する大建中湯の作用メカニズムが明らかになりました。

河野 ADMは循環器領域ではよく知られている血管作動性ペプチドです。ADM, CGRPとも非常に似ていますが、CGRPは神経細胞から遊離されるのに対し、ADMは平滑筋や上皮細胞から遊離され、血管を拡張させます。

クローン病患者では内因性のCGRPの低下が認められることから、大建中湯は内因性のADMを増強させてクローン病におけるCGRP低下を補償するのではないかと、という仮説を立てトリニトロベンゼン・スルホン酸 (TNBS) 誘発結腸炎クローン病モデルマウスにおける大建中湯の有用性について検討しました。その結果、肉眼的評価において、対照群に比べてプレドニゾン群にはおよばなかったものの、大建中湯群は結腸炎を有意に抑制し、大建

中湯900mg/kg群では粘膜壊死面積、癒着頻度も有意に低下しました(図2)²⁾。また、大建中湯は、結腸粘膜における炎症性サイトカインであるTNF- α やIFN γ の産生、これらの炎症性蛋白質の血清アミロイドA (ASA)の産生も有意に抑制しました。ADM拮抗薬を投与すると結腸炎の抑制効果が減弱したことから、大建中湯の結腸炎抑制作用には内因性ADMが関与することが示唆されました。大建中湯は、ラットIEC-6細胞からのADM遊離を濃度依存的、かつ経時的に有意に増大させました(図3)。

以上より、腸管上皮細胞の内因性ADMはクローン病の新しい治療標的となり得ると思われまます。ADMは投与後急速に代謝されることから治療薬として外部から投与することが難しいのですが、大建中湯は身体内部で遊離される内因性のADM産生を促すことで病態を改善するこ

とが考えられます。

実際の臨床でのクローン病患者に対する大建中湯の効果をお教えください。

河野 1990年代から2000年代初頭にかけて、社会保険中央総合病院の高添正和先生は50数例のクローン病患者に大建中湯を使用し、腸閉塞になりかけている患者を改善したとする使用経験をクローン病の班会議で報告しています。しかし、その当時、大建中湯の作用メカニズムが解明されておらず、その効果に対しては懐疑的に受けとめられてまいりました。しかし、今であればクローン病に対する大建中湯の効果は理解され、十分に受け入れられるものと思います。

クローン病治療薬のインフリキシマブはTNF- α を中和する抗TNF- α 抗体ですが、興味深いことに大建中湯に含まれる6-shogaolと

hydroxy- α -sanshoolは、炎症性サイトカインのTNF- α を特異的に抑制します。インフリキシマブはクローン病治療薬として優れた効果をもっていますが、何年か使用するうちに耐性ができて徐々に効果がなくなることがあるほか、医療費が非常に高いというデメリットがあります。大建中湯は、サイトカインストームが起こってからの効果は期待しがたいのですが、サイトカインストームの予防効果は期待できます。ですから、クローン病の新たな治療法として、大建中湯をベースに服用し悪化したらインフリキシマブを用いるという方法が考えられます。また、インフリキシマブは8週間隔で投与しますが、大建中湯は併用投与することで、大建中湯を併用することで、投与間隔を10週、12週と延長させていくことができるかもしれません。

2009年のDDWでは大建中湯の肝線維化抑制効果についても報告されています。

河野 ラットにおけるADM結合部位の発現を調べた研究で、肺と肝臓で非常に高値であることが示されていたことから、ADMは肝臓でなんらかの役割を果たしているものと考えました。

そこでラットにC型肝炎モデルの作製に用いるチオアセタミドを投与して肝臓の線維化を促進し、そのまま継続投与しながら、大建中湯またはマルトース(対照)を併用投与し、肝線維化の進展度を比較したところ、大建中湯群では肝線維化の進行が明らかに抑制されました。大建中湯を投与すると腸管上皮から

遊離した内因性ADMが血中を通過して大量に門脈から肝臓に流れ込みます。ADMは炎症性サイトカインを抑制する作用があるため、肝臓の慢性的な炎症を抑え、さらに線維化を促進するサイトカインも抑制することで、肝線維化の進行が抑制されると考えられます。

この研究をスタートして最初の結果が出た段階で、C型肝炎と肝硬変の患者に大建中湯を約3年間投与しました。その結果、大建中湯の年単位の投与で、肝線維化マーカーである血小板数の減少やコラーゲンの増加が改善している手応えが得られています。大建中湯は慢性肝炎、そして肝硬変の治療薬としても大きな期待ももてます。詳細な研究結果は2010年に国際学会で発表する予定です。

本研究の今後の展望についてお聞かせください。

河野 ADMは、十二指腸から空腸に多く分布していますが、回腸では少なくなります。クローン病は、口腔から肛門にいたるまでの消化管のどの部位にも炎症や潰瘍が起こる可能性があります。特に回腸末端が好発部位です。ADMが少ないこと、回腸末端で炎症が起こることが関連しているのかもしれませんが、どのような状態であれば、クローン病発症のスイッチが入るのか、あるいはスイッチが入らないのか。現在、そのスイッチについて探索しているところです。また、クローン病に対する大建中湯のプラセボ対照臨床試験は必要だと思います。



漢方薬は証を中心に使われてきましたが、現在はエビデンスの集積により新しい使い方が生まれてきつつあると思います。日本の医師は品質の高い漢方製剤を使用することができるので、それをもとに試験を重ねてどんどん情報発信していければ、漢方薬が海外に進出する大きな突破口になると思います。

本日はありがとうございました。

文献

- 1) Kono T, Kanematsu T, Kitajima M. Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines: Is it time yet? *Surgery*. 2009; 146: p. 837
- 2) Kono T, et al. Anti-colitis and adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model. *Journal of Crohn's and Colitis*. In Press. Available online. 26 November. 2009.

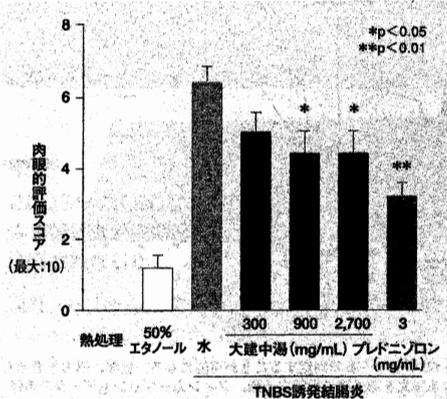


図2 大建中湯のTNBS誘発結腸炎抑制効果

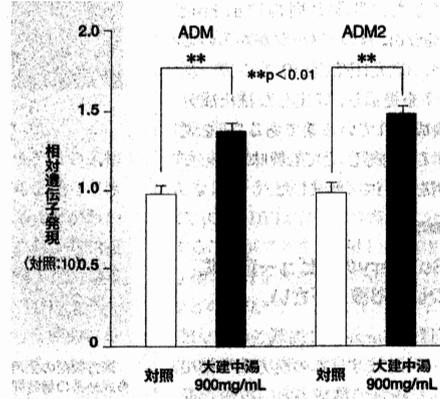


図3 ADM遺伝子発現に及ぼす大建中湯の効果