

[総 説]

がん悪液質の症状緩和を促す六君子湯—食思促進ペプチド グレリンシグナル作用を通して

上園 保仁^{*1,*2} 宮野加奈子^{*1}

^{*1} 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

^{*2} 国立がん研究センター中央病院支持療法開発部門

(2017年10月4日受理)

【要旨】 がん患者の苦痛を全体的に捉え、1人の患者全体の症状を改善するという観点から、中国で生まれ日本で発展した「漢方薬」が重要な補完療法として位置づけられている。21世紀に入り漢方薬の作用機序の科学的根拠が明らかになるのに伴い、がん患者の諸症状に合わせた漢方薬処方も行われている。がん悪液質は終末期がん患者にみられ、食思不振、体重減少、特に骨格筋の消耗を伴う病変であり、その治療法はまだ確立されていない。近年悪液質の食思改善のため、漢方薬六君子湯が奏効することが明らかとなってきた。基礎研究により、六君子湯は構成する8種の生薬のうちの5種が協働しあい、末梢で唯一の食思改善ホルモンであるグレリンシグナルを増強することで悪液質を改善することが明らかとなった。このように科学的根拠に基づいた漢方薬の処方が、今後、がん患者の支持・緩和療法としてますます重要になるものと思われる。

キーワード：漢方薬、六君子湯、がん悪液質、食思亢進ホルモングレリン、グレリンシグナルエンハンサー

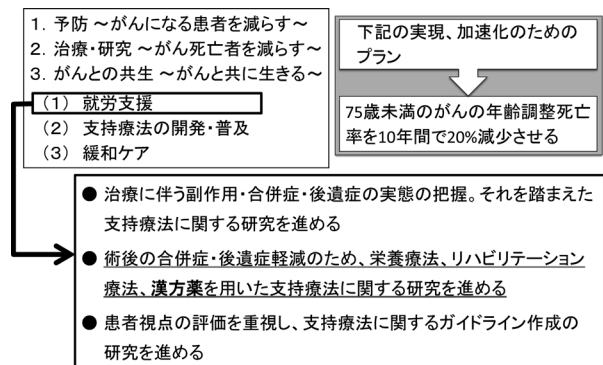
わが国のがん政策

わが国では1981年に、がんがこれまでの脳血管疾患を上回って死亡原因の1位となり、現在では生涯のうち2人に1人ががんに罹患し、3人に1人ががんで死亡している。

増加するがん罹患およびがん死亡に対し、本邦では1984年より国家プロジェクトとして「対がん10か年総合戦略」、1994年より「がん克服新10か年戦略」、さらに2004年から「第3次対がん10か年総合戦略」が策定・実施されてきた。2014年には新たに「がん研究10か年戦略」(2014～2023年)が策定され、現在それに基づいてがん政策が行われている¹⁾。一方、厚生労働省は2005年にがん対策全般を総合的に推進するための「がん対策推進本部」を設置し、8月にはがん対策の飛躍的向上を目的とした「がん対策推進アクションプラン」を策定した。

加えて2014年策定の「がん研究10か年戦略」に先立ち、2007年にはがん緩和ケアの精神を盛り込んだ「がん対策基本法」が施行され、本法律に基づいて「第1期がん対策推進基本計画」(2007～2011年)が策定、2012年には「第2期がん対策推進基本計画」(2012～2016年)として引き継がれた。同基本計画に沿って、①がんによる死亡者の減少、②すべてのがん患者とその家族の苦痛の軽減と療養生活の質の維持・向上、③がんになっても

安心して暮らせる社会の構築、の目標が掲げられ施策が実行されてきた。さらに2016年12月には、安倍総理からのがん対策の促進化の指示を受け、厚生労働省は「がん対策加速化プラン」を打ち出した(図1)²⁾。3本柱の1つである「がん患者の生活の質(Quality of Life: QOL)向上につながるがんと共生」のなかの「2) 支持療法の開発・普及」では、漢方薬を用いた支持療法に関する研究を進めること、すなわちがん患者のQOL向上に漢方薬が重要であること、が明記された。2016年12月には、がん対策基本法をがん患者の視点で見直したともいえる「改正がん対策基本法」が施行され、それに基づいて、がん患者の要望を多く取り入れた「第3期がん対策推進計画」が策定、今年10月24日に閣議決定された。



問合先：上園保仁 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1 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
E-mail : yuezono@ncc.go.jp

図1 厚生労働省がん対策加速化プラン。

漢方薬とは？

漢方薬「Kampo Medicine」は、中国3,000年の歴史を経て……といわれ、中国の薬と思いがちだが、中国で生まれた「中医学」「中医薬」が6世紀に日本に伝わり、これらが日本の気候風土、また日本人の体質に合わせて、特に17世紀江戸時代より独自に発展してきたものである。つまり漢方薬は、日本のオリジナル薬であるといえる。

漢方薬は1967年に、公的医療保険の適用となり、現在148品目が保険収載となっている。これまで漢方薬は医師の経験に基づき用いられてきたが、21世紀に入って、漢方薬が「なぜ効くのか?」「本当に効くのか?」という科学的アプローチによる研究が数多く行われはじめ、科学的根拠（エビデンス）に基づいた漢方薬の作用機序の解明が進んでいる。一方で、欧米諸国をはじめ先進諸国においては、科学的エビデンスのないものは通常「薬」として認められない。したがって、日本をはじめ中国、韓国、東南アジアやインドで用いられている生薬をベースとした医薬品は、薬としてではなくサプリメントのような補完代替療法（Complementary Alternative Medicine: CAM）として評価、理解、使用されてきた。しかし、日本で発展した漢方薬は、科学的アプローチによる基礎研究の進展、ならびに質の高い臨床試験のデータ成績より、さらには中国や韓国が真似のできない、「純粹に抽出され、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「薬剤」としての認識が高まっている。

がん治療における漢方薬の役割

漢方薬は、さまざまな病態において、患者の症状を全体的にやさしく緩和させるといった印象がある。しかし、漢方薬の作用メカニズムの解明に伴い、がん患者においては患者の有する痛みや吐き気、だるさ等の諸症状に応じて、症状に特化した使用が行われ始めている（表1）。

患者にがんが見つかったときに対処する方法は、外科手術、放射線療法、抗がん剤による治療、近年では免疫チェックポイント阻害剤による免疫療法が登場している。患者の全身状態には大きな負担がかかる。術後は身体の回復が遅延するため、術後の放射線療法や抗がん剤、免疫製剤の治療などが行われるが、これらにはさまざまな副作用

表1 各抗がん剤による副作用ならびにそれぞれに奏効する漢方薬

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
フルオロウラシル(5-FU)	口腔粘膜炎	半夏瀉心湯
抗がん剤全般	全身倦怠感、だるさ	補中益気湯 十全大補湯

が伴う。近年、科学的エビデンスをもって、経験に沿って用いられてきた漢方薬が、がん患者のQOLを低下させる上述のさまざまな症状を和らげることが知られつつあり、この数年で、がん症状の緩和等に漢方薬を用いた研究が一流学術誌に掲載されてきている³⁻⁸⁾。

しかし、遅れているのが、倦怠感、食思不振、体重減少など、多くの終末期がん患者にみられる「がん悪液質（cancer cachexia）」の症状改善への対応である。がん悪液質の克服は患者QOLを改善する重要課題であるが、ヒトがん悪液質を研究するためのモデル動物の作製が困難なこともあり、研究は順調に進んでいるといえないのが現状である。

がん悪液質症状

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等に異常がみられる消耗性の疾患である⁹⁻¹¹⁾。体重減少に関しては、「飢餓」の状態と変わらないが、飢餓では基礎代謝、糖代謝が低下しているのに対し、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る。この悪液質は、がん患者以外に慢性呼吸疾患や慢性心臓病、慢性腎臓病の患者等でもみられる。がん悪液質は終末期のがん患者では30～40%に認められるが、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身が原因で亡くなる患者ががん死亡の20%を占めるということである。すべてのがん種でがん悪液質の報告がみられるが、特にすい臓がん、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%）、そのほか食道がん、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る⁹⁾。

がん悪液質の研究報告を調べると、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、生命予後を長くすることが示されている。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ある。

そもそもがん悪液質の成因、素因といったものは、がん細胞自身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が、その本質はほとんどわかっていない。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, 治療も確立されたものはない.

2008年に, 悪液質の診断基準が示された. それによると, 12カ月以内に5%以上の体重減少, それにプラスして筋力低下, 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, と定義されている¹⁰. また近年, 新たな分類も提唱されている. それによると, がん悪液質は前悪液質 (pre-cachexia), 悪液質 (cachexia), 治療不応性悪液質 (refractory cachexia) の3種に分類されている¹¹. がん患者のがん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と早期介入はとても重要である. 前悪液質 (pre-cachexia) 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, この基準の活用は望まれるところである.

終末期がん患者はこの悪液質を呈し, 食思不振, 全身倦怠感, 嘔気・嘔吐, 気分の低下をきたす. これまでの漢方薬を用いた研究により, 食思不振, 嘔気・嘔吐の症状改善には六君子湯が, 便秘やイレウスには大建中湯が, そして全身倦怠感の改善には, 補中益気湯や十全大補湯などの「補剤」と呼ばれる漢方薬が奏効することがわかってきた^{11, 13-16}. ここでは特に, がん悪液質の症状改善薬としての六君子湯の作用を解説する.

六君子湯の食思改善作用のメカニズム解析

六君子湯は, 数ある漢方薬のなかでも特に作用メカニズムの解明が進んでいる漢方薬であり, 蒼朮, 人参, 半夏, 茯苓, 大棗, 陳皮, 甘草, 生姜という8種類の生薬で構成される. シスプラチンは, 多くの臓器がんに適応を有す

る抗がん剤であるが, 高い頻度で嘔気・嘔吐, 食思不振などの副作用を引き起こす. シスプラチン投与により食思不振を惹起したラットに六君子湯を投与すると食思が改善されることが明らかとなったが¹⁷, そのメカニズムとして, 末梢組織で唯一の食思増進ペプチドホルモンである「グレリン」の血中濃度を増加させること, さらにグレリンの増加作用は六君子湯の陳皮 (温州ミカンの皮を乾燥させたもの) および甘草に含まれるヘスペリジン等のフラボノイドが担っていることがわかってきた^{3, 13, 15}.

加えて六君子湯は, グレリン分泌増強のみならず, グレリンが結合するグレリン受容体の活性を上昇させ, グレリンシグナルを増強することが明らかとなった⁴. 8種の生薬のうちどの生薬が, またどの成分がグレリン受容体活性を増強しているのかを調べたところ, その作用は蒼朮に含まれるアトラクチロジンによってもたらされることが見出された^{4, 13, 15}. また, 生姜に含まれるジンゲロール等が血中でのグレリン分解を抑え, 活性化体であるアシルグレリンの血中濃度をキープすることもわかってきた¹⁸. このように, 六君子湯に含まれるいくつかの生薬がまさにチームプレーのように協働し, 食思改善ペプチド, グレリンのシグナルを強め, その結果, 食思が改善されていることが明らかとなってきた (図2)¹³.

さらに六君子湯は, がん悪液質による食思改善ならびに体重減少の抑制に加え, 担がんラットの寿命を延長させることが明らかとなった⁴. われわれは, 六君子湯が3種の老化マウスの寿命を延長させること, それはグレリンシグナルの増強を介して行われること, さらに, 六君子湯によりマウスの心筋の石灰化や骨格筋萎縮 (サルコペニア), 学習, 記憶障害が改善されることを見出した⁷. このよう

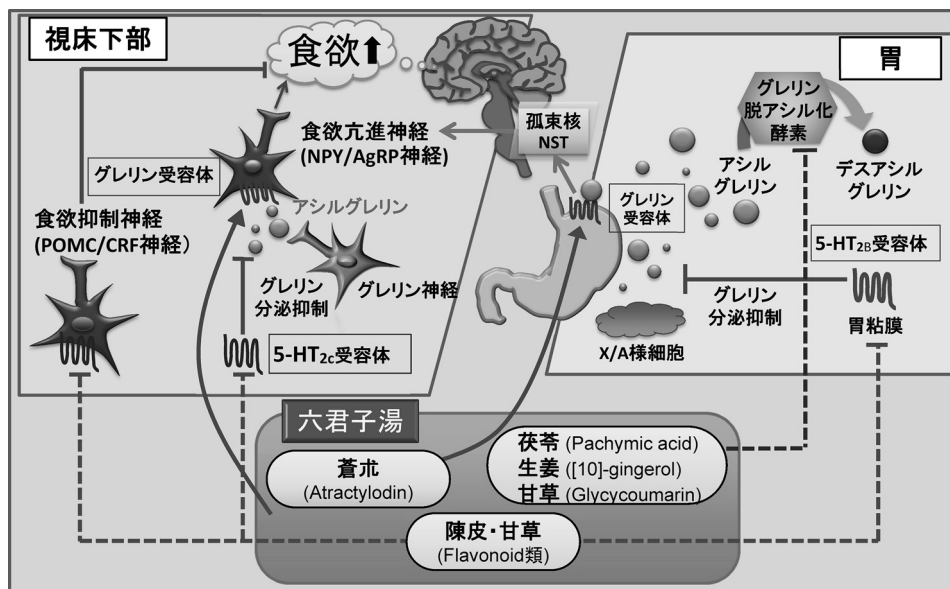


図2 六君子湯の5成分が協働し, 食思促進ペプチド「グレリン」シグナルを高める.

に、六君子湯は抗がん剤の副作用を軽減するなどの効果に加え、日本が直面する超高齢化社会での健康寿命の延伸に貢献する可能性をも秘めている。

おわりに

がん患者は、がん自体により、また手術、抗がん剤治療や放射線療法により、QOLを低下させるさまざまな症状に悩まされている。21世紀に入り、いくつかの漢方薬はがん患者のQOLを向上させることが科学的エビデンスをもって明らかになってきたが、漢方薬全体においてはまだまだその解明は不十分である。われわれはさらに、西洋の眼、西洋の土俵で漢方薬が科学的に評価される基盤データを構築し、それを臨床サイドに提供し、エビデンスに基づいた処方への根拠の一助とすべきであると考えている。加えて、客観的で質の高い、漢方薬のプラセボ対象無作為化比較試験を行うことも必要である。漢方薬のメカニズム解明には、漢方薬を構成する生薬のどの成分が作用し、また生薬の組み合わせでは何が起きているのか、なぜ漢方薬は合剤であるのかなどについてもエビデンスを明らかにすることが必要である。科学的エビデンスの得られた漢方薬を、それが有効ながん患者の症状改善に用い、がん患者のQOLを向上させることはとても重要であると考えている。

利益相反 (COI) : 講演料 (株式会社ツムラ)。

謝 辞

本研究の一部は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の「統合医療」に関わる医療の質向上・科学的根拠収集研究事業 (15lk0310003h0001, 16lk0310020h0001, 17lk0310037h0001) の支援によって行われた。

文 献

- 厚生労働省：「がん研究10か年戦略」について。(http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000042871.html)
- 厚生労働省：がん対策加速化プランへの提言について。(http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000106010.html)
- Takeda H, Sadakane C, Hattori T, et al. Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT₂ receptor antagonism. *Gastroenterology* 2008; 134: 2004-2013.
- Fujitsuka N, Asakawa A, Uezono Y, et al. Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. *Transl. Psychiatry* 2011; 1: e23.
- Kono T, Suzuki Y, Mizuno K, et al. Preventive effect of oral goshajinkigan on chronic oxaliplatin-induced hypoesthesia in rats. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16078.
- Ohbuchi K, Miyagi C, Suzuki Y, et al. Ignavine: Orthosteric enhancer of the μ opioid receptor. *Sci. Rep.* 2016; 6: 31748.
- Fujitsuka N, Asakawa A, Morinaga A, et al. Increased ghrelin signaling prolongs survival in mouse models of human aging through activation of sirtuin1. *Mol. Psychiatry* 2016; 21: 1613-1623.
- Terawaki K, Kashiwase Y, Sawada Y, et al. Development of ghrelin resistance in a cancer cachexia rat model using human gastric cancer-derived 85As2 cells and the palliative effects of the Kampo medicine rikkunshito on the model. *PLoS One* 2017; 12: e0173113.
- Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 1763-1773.
- Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: A new definition. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 793-799.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 489-495.
- Kono T, Shimada M, Yamamoto M, et al. Complementary and synergistic therapeutic effects of compounds found in Kampo medicine: Analysis of daikenchuto. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 159.
- Uezono Y, Miyano K, Sudo Y, et al. A review of traditional Japanese medicines and their potential mechanism of action. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18: 4839-4853.
- Miyano K, Ueno T, Yatsuoka W, et al. Treatment for cancer patients with oral mucositis: Assessment based on the Mucositis study group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer in International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) in 2013 and proposal of possible novel treatment with a Japanese herbal medicine. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22: 2270-2278.
- Fujitsuka N and Uezono Y. Rikkunshito, a ghrelin potentiator, ameliorates anorexia-cachexia syndrome. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 271.
- Terawaki K, Sawada Y, Kashiwase Y, et al. New cancer cachexia rat model generated by implantation of a peritoneal dissemination-derived human stomach cancer cell line. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014; 306: E373-E387.
- Yoshimura M, Matsuura T, Ohkubo J, et al. The gene expression of the hypothalamic feeding-regulating peptides in cisplatin-induced anorexic rats. *Peptides* 2013; 46: 13-19.
- Sadakane C, Muto S, Nakagawa K, et al. 10-Gingerol, a component of rikkunshito, improves cisplatin-induced anorexia by inhibiting acylated ghrelin degradation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 412: 506-511.

Rikkunshito—A Japanese Herbal Medicine That Contributes to Improve Symptoms of Cancer Cachexia through Enhancement of Ghrelin Signaling

Yasuhito UEZONO^{*1, *2} and Kanako MIYANO^{*1}

^{*1} Division of Cancer Pathophysiology, National Cancer Center Research Institute, 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan

^{*2} Innovation Center for Supportive, Palliative and Psychosocial Care, National Cancer Center Hospital, 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan

Abstract: Kampo, Japanese herbal medicines, have recently been used for overall improvement of symptoms of cancer patients suffering from several types of pain, including physical, social, psychological, and spiritual pain. In the 21st century, some Kampo medicines have been recognized as scientific evidence-based drugs, and they are prescribed for cancer patients for improvement of their individual symptoms. Cancer cachexia is a multifactorial syndrome characterized by anorexia, weight loss, and, in particular, skeletal muscle loss. However, therapeutic methods for this syndrome have not been established yet. Recently Rikkunshito is found to be effective for improvement of anorexia in cancer cachexia. Based on scientific results revealed by basic research, five out of eight herbal plants consisting of Rikkunshito could enhance orexigenic ghrelin-mediated signal. Likewise, use of evidence-based Kampo medicines would be important in the field of supportive and palliative care for cancer patients suffering from cancer cachexia.

Key words: Kampo, herbal medicine, Rikkunshito, ghrelin, cancer cachexia