



2020年6月18日放送

## 漢方薬の薬理作用解説シリーズ③

### 六君子湯について 後編

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

東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座 特任教授

上園 保仁

六君子湯研究についてのお話の後半です。臨床研究などを中心にお話いたします。

基礎研究の結果を得て、六君子湯の嘔気・嘔吐、食欲不振に対する効果を調べるため、北海道大学消化器内科と産婦人科との共同研究で、抗がん剤、シスプラチンおよびパクリタキセル療法による嘔気・嘔吐、食欲不振に対する六君子湯の効果の無作為化第二相比較試験が行われました。目的は、シスプラチン、パクリタキセルという抗がん剤を受ける患者さんの副作用である嘔気・嘔吐、食欲不振に六君子湯が奏効するのかということです。

シスプラチン、パクリタキセルを初回の化学療法として施行される子宮頸がんおよび子宮体がんの患者さんを無作為に2つに割付け、一方は標準制吐療法であるデキサメサゾン、グラニセトロン、アプレピタントの処方、もう一方はそれらの処方に六君子湯を上乗せして、2つのグループ間で食欲ならびに嘔気・嘔吐の抑制に違いがあるかどうかを調べました。

その結果、抗がん剤によって起こる嘔吐を完全に制御した割合、つまり5日間で全く嘔吐しなかった患者は、六君子湯を飲んでいない群では約35%であったのに対し、六君子湯が上乗せ投与されている群の約58%の患者さんが嘔吐しませんでした。

さらに、これらの嘔吐を急性期すなわち 1 日以内で起こる嘔吐と、遅発期すなわち 2 日目～5 回目の間で起こる嘔吐とに分けて調べたところ、六君子湯は 2 日目以降に起こる嘔吐、つまり遅発期の嘔吐を有意に抑制していることがわかったのです。また患者さん自身が感じる VAS スコア、つまり最大限につらい時を 10、全く問題ない時を 0 として、0～10 で患者さん自身の気持ちや気分をスコアにしてもらったところ、六君子湯を服用された患者さんでは食欲低下および嘔気・嘔吐の訴えの VAS スコアが小さいこと、すなわちきつuitと  
思っている人の割合が低いということがわかりました。

以上の結果から、六君子湯は子宮頸がん、体がん患者のシスプラチンおよびパクリタキセルによる嘔気・嘔吐、食欲不振を改善することがわかりました。

2019 年には、この探索試験の結果を踏まえ、第三相試験すなわち六君子湯服薬群と味も  
においも形状も同じだけれども六君子湯は含まれていないもの、すなわちプラセボを利用  
した臨床試験が北海道大学と中心とする 17 の産婦人科の病院の施設で開始されたところ  
です。

このような研究とは全く別に六君子湯の服用が寿命の延長にどのように影響するのかと  
いう点についても動物実験が行われています。マウスを用いた実験では、六君子湯を飲ませ  
たマウスはグレリンシグナルを増強することにより、寿命が伸びていることが鹿児島大学  
医学部のチームを中心とした研究で明らかとなりました。現在長生きできることがわかっ  
ているのは、カロリー制限をすることなのですが、その際には長寿遺伝子として知られてい  
るサーチュイン遺伝子の活性が上がるということが知られています。六君子湯を与えた動物では  
寿命が伸びていますが、このサーチュインについて調べたところ、六君子湯を与えたマウス  
でもサーチュインの活性が上昇していることがわかりました。

また、この実験でわかった面白いことは、マウスにグレリンそのものをずっと与え続けて  
も寿命は延びなかったということです。六君子湯はグレリンシグナルを介して寿命が延ば  
したけれども、グレリンそのものは寿命を伸ばさなかったわけです。そのメカニズムとして、  
老化するとグレリン受容体の活動性が落ち、グレリンそのものがあったとしても、それがなかなか  
有効に使われないということがわかりました。六君子湯はグレリン受容体の活性を増強す  
る作用があるので、その結果グレリンシグナルが増強され、結果としてサーチュインが活性  
化され寿命が延びているのではと考えられています。グレリンの量を増やしてもそれが有  
効に使われなければ、寿命を延びない可能性をこの実験は示していると考えられます。

このように、六君子湯は食欲不振および吐き気を改善させる消化管機能への作用のほか  
にも、寿命を延ばすという新たな作用があることが、動物実験において明らかになったわけ  
です。

健康長寿に効果のあるものについては、食物あるいはサプリメントなどいろいろな可能  
性が考えられています。例えば、赤ワインに含まれるレスベラトロールは寿命を延ばすので

はないかと言われてしています。六君子湯はグレリンシグナルを増強することによりサーチュイン遺伝子、いわゆる長寿遺伝子を活性化することで健康寿命の延伸にも寄与する可能性が考えられています。漢方薬が健康寿命の延伸に効くのではないかという研究は、さらに慎重に丁寧に行われるべきだと考えています。

話は変わりますが、がん患者さんはがんの症状が進行すると約 8 割の方にがん悪液質という症状が現れます。この症状は食欲不振、体重減少を伴い、特に筋肉組織が消耗する進行性の症候群です。この状態になると化学療法の反応性は悪くなり、また患者さんの生活の質の低下をきたし、がんの死因の約 20%を占めることもわかっています。

がん悪液質の症状改善に対しては 3 つの方法が考えられています。1 つ目はがん悪液質で食べられなくなっている食欲を改善すること、そして体重減少を抑制すること、2 つ目は体の中のサイトカインやホルモンなどの代謝の改善を行い、ホルモンやサイトカインのバランスを取ること、3 つ目は筋肉量を増やし、増強あるいは保持、つまり減りにくくすることです。

私たちはこの 3 つの手法の中で食欲改善および体重減少に注目し、江戸時代より用いられていて食欲改善に働くことがわかっている六君子湯の効果を試すこととしました。六君子湯の効能は、胃腸の弱いもので、食欲がなく、みぞおちがつかえ、疲れやすく、貧血性で、手足が冷えやすいもので、またグレリンシグナルを促進して食欲を上げることがわかっているわけですから、この六君子湯の効果をがん悪液質の改善に試すこととしました。

私たちは、ヒトのがん細胞をラットに植えることで起こるがん悪液質モデルラットを作りました。このモデルはヒト胃がん細胞を腹部に植えてから 2 週間目ぐらいで食欲が落ち、さらに体重増加が認められなくなって痩せてくる、まさにヒトの悪液質とそっくりな症状を示すモデルです。このモデルに六君子湯を与えると食欲が戻り、体重減少が食い止められることがわかりました。つまり六君子湯を与えることでがん悪液質モデルラットの体重減少そして食欲不振を抑制することがわかったわけです。またこのがん悪液質モデルラットでは、そもそも血中グレリンの量が上がっているにもかかわらず食欲がないということ、つまりグレリン抵抗性が起こっていることもわかりました。詳しく調べてみると、六君子湯はこのグレリン抵抗性を改善し食欲を上げることも実験でわかりました。これは先ほども述べましたが、六君子湯を構成する 8 種の生薬のうちのひとつ蒼朮のアトラクチロジンがグレリン受容体に働くことで、使われていなかった、あるいは使われにくくなっていたグレリンが有効に使われたせいであることが考えられました。

以上のように、六君子湯の成分がグレリンを分泌してグレリン量を増加し、グレリン受容体の活性を上げることでグレリンを使いやすく、そしてグレリンの分解を抑制することで活性あるグレリンが血中から減りにくいことがわかり、これらが総合的に作用することでグレリンシグナルを高めているということがわかりました。このように生薬に含まれるさ

さまざまな成分が生体内のターゲット分子、例えばグレリン受容体やグレリン分解酵素に届くためには血中に取り込まれる必要がありますが、これらの成分はしっかりと血中に吸収され、血流を介して運ばれているわけです。

六君子湯はすべての漢方薬の中で最も研究が進んでいる漢方薬のひとつです。六君子湯の 8 生薬をじっくり眺めると、同一ではありませんが同じような生薬の組み合わせを有する漢方薬を見つけることができます。例えば、食欲不振、体のだるさに用いられている補中益気湯、消化管に作用する茯苓飲、平胃散、四君子湯のような漢方薬です。これらの漢方薬もおそらく一部はグレリンシグナルの促進作用を介して食欲不振を改善していると考えられます。これらは少しずつ組み合わせの生薬を変えることで、さまざまな消化管症状に対応できるよう微調整がなされているのではと想像を巡らせています。六君子湯があまり効かない胃腸症状のうちいくつかは、これらの漢方薬を二の矢、三の矢として用いていくとピッタリのものが見つかるのかもしれませんが。その証明にはまだまだ詳しい研究が必要であると考えます。私たちはその異なる漢方薬による微調整のメカニズム解明をめざし、現在研究を行っている途中です。皆様になるほどと言っていただけるようなメカニズムの発掘・解明をめざして、さらに研究を進めていく予定です。

今回は口内炎や下痢の症状改善に役立つ漢方薬、半夏瀉心湯についてのお話をいたします。