



2020年7月16日放送

## 漢方薬の薬理作用解説シリーズ④

### 半夏瀉心湯について 前編

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

半夏瀉心湯についてのお話です。前、後半と2回に分けてお話いたします。

がん患者さんは、化学療法および放射線療法によって多くの場合口内炎を生じます。がん診断時から終末期までの全てのステージで口内炎は生じ、患者さんの生活の質を下げするため、予防治療が必要な症状です。また終末期になると体力低下あるいはステロイド剤の投与により、口内の細菌感染およびウイルス感染が進み、口内炎も進行し症状は悪化します。私たちが通常口内炎を経験することはあるのですが、その口内炎とがん患者さんの口内炎とで違うのは、がん患者さんの口内炎は炎症の範囲が広いこと、そしてその症状が強いことです。口内炎は痛みのみならず、食べる・飲む・話すことにも影響与えるため、著しくクオリティ・オブ・ライフの低下を引き起こします。しかしながら有効な予防法・治療法がないために、新規療法あるいは新規鎮痛薬の開発が必要な分野でもあります。

現在行われている口内炎の予防および治療法についてご紹介いたします。まず口腔内をケアするためには、消毒が最も大切です。さらには、水や生理食塩水などでうがいをすることにより口を保湿することも、大事なケアです。

口内炎は基本的には炎症です。したがって、抗炎症剤が口内炎の治療に使われます。口内炎でよく使われるのがアズレンスルホン酸です。アズレンスルホン酸をうがい薬として使用する方法などが用いられます。さらには口腔粘膜を保護する製剤としてアロプリノールやスクラルファートおよびアルギン酸ナトリウム等によるうがいが行われることもあります。

口内は体内で雑菌が多く存在する場所の1つです。大別すると、常在する細菌、あるいは炎症によって惹起された細菌、あるいは体力低下に伴い日和見感染として出てくる細菌がありますが、病原性を持った細菌の増殖により口内の環境が悪化します。細菌の除去には抗生剤が使われます。真菌の除去には抗真菌剤、そしてウイルスによる炎症の場合には抗ウイルス薬も使われます。もちろん口内炎で口内が痛い場合には、痛みを和らげる鎮痛剤が用いられます。代表的なものは非ステロイド性抗炎症薬いわゆる NSAIDs やアセトアミノフェンです。NSAIDs が効かないようなひどい痛みにはモルヒネなどの麻薬性の鎮痛薬が用いられます。さらには局所麻酔薬で口内の感覚を麻痺させることで痛みを止めるキシロカインもうがい薬として用いられることがあります。このように症状に応じていろいろな薬が用いられていますが、口内炎の予防および治療に対する効果は不十分なものであり、したがって口内炎の予防、症状改善のための薬の開発が求められるわけです。そのような中で今、口内炎に悩んでいる患者さんへの処方として登場してきたのが漢方薬 半夏瀉心湯です。

半夏瀉心湯は、その効能・効果に口内炎の改善という適応のある漢方薬です。半夏瀉心湯は主に消化管粘膜に作用する漢方薬であり、上から口腔、咽頭、喉頭、食道、胃、十二指腸、大腸、直腸、肛門の粘膜へ対応する漢方薬です。その効能・効果は、みぞおちがつかえ、時に悪心・嘔吐があり、食欲不振で腹が鳴って、軟便または下痢の傾向のある諸症状とされています。

口内炎に適応のある漢方薬であるとの記載はあるのですが、ではどのようにして働いているかの詳しい報告はありませんでした。そこで私たちは、この半夏瀉心湯が、がん患者さんが化学療法を受けることによって起こる口内炎に対しても有効かについて、抗がん剤による口内炎モデルを細胞および動物モデルを用いて模倣することにより研究を行いました。

まず、がん化学療法で起こる口内炎について説明します。がん患者さんは化学療法を受けると口腔内にさまざまな活性物質やサイトカインが生じます。例えば TNF- $\alpha$  やインターロイキン 1 $\beta$  などが生じ、これらは口腔細胞に痛みや炎症のもとであるプロスタグランジンを合成する誘導型サイクロオキシゲナーゼ、COX-2 の発現を上昇させます。抗がん剤によって生じたプロスタグランジンはさまざまな細胞に働き、あるいは神経に働き、痛みそして粘膜障害を引き起こします。さらに化学療法では体力が低下するため、白血球減少し、その結果免疫力が低下し、口腔内に雑菌が繁殖し増えた細菌が産生するリポポリサッカライドなどで口腔細胞がさらに障害されるといった悪循環をたどります。このように化学療法によって口腔内の細胞はさまざまなメカニズムにより障害を受けます。口内炎が発症し悪化す

る。やがてそれが修復され、そして治癒に至るまでにはさまざまな過程があります。痛みや口腔細胞のバリアがくずれる炎症期、続いて上皮剥離が起こり、さらにそこに細菌が感染し潰瘍が形成され、やがてそれは修復され治癒に至るわけです。

半夏瀉心湯は 7 種類の生薬でできています。その中の成分を分析しますと、サイクロオキシゲナーゼ COX-2 を阻害するさまざまな成分、すなわち抗炎症効果を有する成分が含まれていることがわかります。つまり半夏瀉心湯は抗炎症物質を含んでいる漢方薬であると言えます。私たちは口腔の表面を覆っている細胞である口腔ケラチノサイトを用いて実験を行い、そこに半夏瀉心湯を示加することによって半夏瀉心湯の作用機序について実験を行いました。ヒト口腔ケラチノサイトをシャーレに蒔き、口内炎の際に上昇するサイトカインであるインターロイキン 1B で処置する、つまり擬似口内炎をシャーレの中を作るわけです。そうしますと口腔ケラチノサイトから多くのプロスタグランジン E2 が産生されます。ここに半夏瀉心湯を添加すると、半夏瀉心湯の濃度に依存して生成されたプロスタグランジンの量が減っていくことがわかりました。つまり半夏瀉心湯は炎症、痛みの元であるプロスタグランジンの量を濃度依存的に減らすことがわかったわけです。

次に 7 種類の生薬で構成される半夏瀉心湯のどの生薬のどの成分にプロスタグランジン産生抑制作用があるのかを調べたところ、7 種の生薬のうち 3 種類に、つまり黄連に含まれるベルベリン、黄芩に含まれるバイカリン、バイカレイン、ウオゴニン、それに蒸した生姜を干した乾姜に含まれるジングロール、ショウガオール成分にプロスタグランジン産生を抑制する効果があることがわかりました。すなわち 7 種類の構成生薬のうち 3 種類の生薬がプロスタグランジンを減らすことで炎症を抑ええることがわかったわけです。

このプロスタグランジン合成量を減らすメカニズムについて調べたところ、プロスタグランジンを作る酵素には恒常的に存在するサイクロオキシゲナーゼ-1 とインターロイキン 1B など誘導されるサイクロオキシゲナーゼ 2 があるのですが、半夏瀉心湯は主に誘導型のサイクロオキシゲナーゼ-2、COX-2 のみを抑制することがわかりました。ここでおもしろいのは、恒常的に存在する COX-1 には抑制作用が見られなかったとのこと。さらにプロスタグランジンの材料であるアラキドン酸を作る酵素であるホスホリパーゼ A2 も半夏瀉心湯が抑制していることがわかりました。加えてプロスタグランジン合成構成も抑制することがわかり、NSAIDs の守備範囲を超えてさまざまな酵素を抑制することにより、総合的にプロスタグランジンの量を減らすことがわかりました。

もう一度ここで強調したいのは、生体に必須なプロスタグランジンを作ると考えられている、恒常的に存在するサイクロオキシゲナーゼ-1、COX-1 について半夏瀉心湯は抑制効果を示さなかったということです。一般的な NSADs はこの COX-1 も抑制するため胃潰瘍や出血などの副作用が見られるのですが、半夏瀉心湯はそのリスクが少ないと考えられます。

半夏瀉心湯は他にもさまざまな作用を持っていることが、細胞および動物実験によってわかってきています。例えば、半夏瀉心湯を構成する半夏、黄連、乾姜の3つの生薬は口腔内のグラム陰性菌に対し殺菌作用を有することがわかっています。口に常在するのはグラム陽性菌ですが、口腔内で増えるグラム陰性菌は悪玉細菌とも言われ、虫歯や歯槽膿漏の原因菌とも言われています。半夏瀉心湯は常在するこのグラム陽性菌には影響を与えないことがわかり、悪玉のグラム陰性菌のみやっつけることがわかりました。

半夏瀉心湯はお話しした作用の他にもさまざまな作用を持つことが実験により明らかになってきています。後半では、半夏瀉心湯の残りの作用について、さらに半夏瀉心湯を用いた臨床研究についてもお話ししていきます。