2020 年 8 月 20 日放送

漢方薬の薬理作用解説シリーズ⑤

半夏瀉心湯について　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

半夏瀉心湯の後半です。基礎研究により、半夏瀉心湯を構成する７種の生薬のコンビネーションにより抗炎症作用および抗菌作用を有することを説明いたしました。今回は、それに加えて口内炎が治っていくプロセスで重要となる「組織修復力」に対する半夏瀉心湯の効果の研究、さらに半夏瀉心湯を用いた臨床研究についてもお話しいたします。

私たちは半夏瀉心湯が、口腔上皮細胞が遊走し損傷部位を治癒するプロセス、つまり口内炎の損傷治癒の過程を調べる実験を行いました。その内容を詳しく説明いたします。

口腔ケラチノサイトをシャーレに蒔き、その細胞を針先で掻き取ると、細胞が剥がれるので、細胞のない場所が川のような伏態になります。その細胞のない状態の部分に細胞が遊走することでその間隙を埋めていきます。これが細胞遊走なのですが、この遊走の状態をビデオで 72 時間連続して撮り、細胞が遊走する様子、川のような状態が細胞で埋まっていく様子を時系列で見てみました。

シャーレ内に半夏瀉心湯を 10μg あるいは 100μg 添加したものと何も入れていないものとを比べると、半夏瀉心湯の濃度に応じて細胞の遊走能が顕著に促進されていることがわかりました。つまり、口腔ケラチノサイトの遊走は半夏瀉心湯により濃度依存的に促進され、

またそれは時間依存的に効果が認められました。半夏瀉心湯は先ほどもお話ししましたように 7 種の生薬でできているのですが、それらの生薬のどれに遊走促進作用があるのか確かめる実験を行ったところ、7 つの生薬の中で甘草、黄芩、乾姜の 3 種類に遊走作用があることがわかりました。

このように半夏瀉心湯は口腔ケラチノサイトに対し細胞遊走能を持つことがわかったのですが、次に半夏瀉心湯を添加したときにがん細胞にどのような影響を与えるか、半夏瀉心湯はがん細胞を増殖させるか否かについての実験を行いました。

半夏瀉心湯が口腔を覆っている上皮ケラチノサイトの遊走を促進し、その結果、傷が埋まるのはよいのですが、がん細胞の増殖を促進することがあれば安心して用いることができません。私たちは、消化管の細胞であるヒト舌扁平上皮がん細胞を２種類、ヒト大腸がん上皮細胞、ヒト胃がん上皮細胞、さらに消化管細胞と関係のないヒト乳腺がん上皮細胞について、これらの細胞の増殖能に対する半夏瀉心湯の影響を調べたところ、これらのどの細胞においても、また半夏瀉心湯のどの濃度においてもがん細胞の増殖を促すような作用は認められませんでした。このことから、半夏瀉心湯はおそらく口腔、咽頭､食道、胃、小腸、大腸などの消化器がんに接触した場合、それらのがん細胞を増殖させる作用はないであろうと考えました。

また、おもしろいことに、大腸がんと胃がん細胞は半夏瀉心湯によりむしろ増殖が抑制されていることもわかりました。メカニズムはわかりませんが、半夏湖心湯にはおそらくある種のがん細胞の増殖を抑制するファクターが入っているものと想像されます。

さらに、半夏瀉心湯が抗がん剤の抗がん効果にどのように影響するかについても解析を行いました。半夏瀉心湯が抗がん剤の作用を打ち消すようでは、安心して用いることができません。

私たちは 2 種類の舌がん細胞を用いて検討を行いました。ひとつは抗がん剤である 5-FU に感受性のある舌がん細胞、もうひとつは 5-FU に感受性のない舌がん細胞を用いて、これらの細胞における 5-FU の細胞殺傷効果に半夏瀉心湯がどのように影響するかをみたところ、半夏瀉心湯は 5-FU のがん細胞殺傷作用に全く影響を与えませんでした。さらにおもしろいのは、5-FU の効かない舌がん細胞の増殖を半夏瀉心湯は抑制する結果も得られました。これらの細胞実験から、漢方薬半夏瀉心湯は抗がん剤の効果を邪魔するものではないということが示唆されました。

これらをまとめますと、半夏瀉心湯の組織修復作用について私たちは実験を行い、半夏瀉心湯を構成する 7 つの生薬のうち黄芩、乾姜、甘草の３種が組織修復作用を有することを明らかにしました。前回のお話では、半夏瀉心湯は抗炎症作用そして抗菌作用も持つことをお話ししました。

以上、これまでに細胞および動物実験からわかってきたことをまとめますと、半夏瀉心湯は抗炎症作用を持つこと、そして抗菌作用さらに組織修復作用を持つことがわかりました。加えて、今回実験の詳細はお示ししませんが、鎮痛作用および抗酸化作用を持つこともわかり、半夏瀉心湯の 7 つの生薬がそれぞれの役割を果たして口内炎を治癒させる方向に動いていることがわかりました。半夏瀉心湯を構成する 7 つの生薬はそれぞれの役割を果たし口内炎治癒に働くこと、つまり半夏瀉心湯を用いたこれらの実験により、漢方薬は合剤であるという重要性に加え、なぜこの生薬で構成されているのか、この生薬でないといけないのかといった、生薬が選ばれる合目的な理由も明らかになってきたように思いました。

これらの基礎実験の結果を受け、半夏瀉心湯をうがいとして用いることで口内炎が治療できないかという臨床試験が行われました。大腸がんの患者さんで口内炎を発症している方に半夏瀉心湯でうがいを行ってもらい、処方前と処方後で口内炎の程度に差があるかという試験を行いました。

口内炎の程度を示すグレードは、何も症状がない 0 から死に至らしめるほどひどい症状というグレード 4 まで 5 段階に分かれています。半夏瀉心湯のうがいが口内炎のグレードにどのように影響を与えるかという臨床試験を行ったところ、半夏瀉心湯のうがい後では口内炎のグレードが明らかに改善されていることがわかりました。

この結果を受け、口内炎の予防および早期治療薬としての半夏瀉心湯の効果について二重盲検無作為第二相試験が行われました。大腸がんで口内炎を発症している患者さんに対し、半夏瀉心湯を実薬として、味も匂いも形もほぼ一緒のものをプラセボとして用いた臨床試験が行われました。その結果、プラセボを用いた場合は症状が良くなるのに 10.5 日かかったのに対し、実薬である半夏瀉心湯を用いると 5.5 日で良くなることがわかり、口内炎の治癒を早めることがわかりました。しかし口内炎発症の度合いを比べたところ、半夏瀉心湯もプラセボも発症の度合いに変わりはありませんでした。このことから、半夏瀉心湯でうがいをしても患者さんの口内炎発症頻度には変化がないものの、一旦発症した口内炎を半夏瀉心湯は短い期間で早期に癒させることが示唆されました。これらのことから口内炎に対し半夏瀉心湯のうがいは有効であることが考えられました。また半夏瀉心湯の適用上の注意においては、口内炎に対し半夏瀉心湯を使用する場合は口に含んでゆっくり服用することができるという文言が追加されました。

ところで、これは一般的な話なのですが、漢方薬は飲みにくいと言われております。その際はいろいろな飲食物、例えば牛乳、ココア、リンゴジュースなどを漢方薬に混ぜることによって飲みやすくなるということが考えられています。半夏瀉心湯は漢方薬の中でも特に苦く、大変飲みにくい漢方薬であり、いろいろなものと混ぜても良い結果が得られない場合、ココアなどと混ぜると飲みやすくなることも知られています。このように飲みにくい漢方

薬の場合は、何かに混ぜて一緒に飲むというようなことを工夫することもアドヒアランスをあげるために大変重要なことかと思われます。

口内炎に適用のある漢方薬には、半夏瀉心湯の他にも黄連湯、茵蔯蒿湯があります。基礎的データはまだ整ってはいないのですが、用途によって使い分けるのも 1 つの工夫であるかと思われます。

以上、口内炎の治療に用いられる半夏瀉心湯についてお話をいたしました。次回は、大腸など下部消化管の機能改善に用いられている大建中温について、前、後半の 2 回シリーズでお話しいたします。