日消外会誌　28（4）：971～975，1995年

特集18

消化器癌術後のQOL改善に対する漢方補剤の使用経験

神奈川県立がんセンター外科
岡本　堯　西連寺意勲　本橋　久彦　武宮　省治
杉政　征夫　小林　理　赤池　信

十全大補湯を始めとする漢方補剤が消化器術後のQOL改善に有用であるという報告が10年程前からみられるようになったが，この背景にはこれらの漢方補剤による免疫能の低下防止や貧血防止，食欲改善などの諸作用があるものと考えられている．私共は実験的，臨床的検討を通して，これらの作用を明らかにしてきた．マウスにおける実験においては，十全大補湯混合飼料を摂取させることによって，悪液質誘起作用のあるTNFによる体重減少を阻止し，TNF負荷によって誘導されるNK細胞活性の低下を軽減することが分かった．悪液質誘起作用の認められているマウス移植腫瘍Colon 26による実験においても，同様の作用が確認された．臨床的には，胃癌，大腸癌などの消化器悪性腫瘍術後に対する十全大補湯の長期投与109例における術後のQOLについて，身体的状況については90％以上に，また，精神的状況については85％に満足しているとの回答を得ている．

Key words: traditional chinese medicine, quality of life, post intestinal tract surgery

はじめに

消化器系の悪性腫瘍の術後は臓器の大量切除やリンパ節郭清によって，消化機能の低下，体力の消耗，免疫能の低下が避けられないことが多く，長期間のQOLの低下は結果として，患者の社会復帰の遅延や，社会的能力の低下にもつながることになる．これらの事態への対応として，近年縮小手術や臓器組織の温存手術，内視鏡下の病巣摘除などによって術後のQOLに配慮しようとする傾向が顕著になってきた．しかし，これら機能温存を内容とする外科的治療の対象となる症例は早期癌や進行程度の低い癌種に限られている．現状では消化器系悪性腫瘍の多くの部分を占める進行癌に対して，根治性の観点から臓器の大量切除や広範囲のリンパ節郭清が必要であり，術後のQOLの低下はある程度覚悟しなければならない．対応策としては消化製剤，ビタミン類，抗貧血剤などを投与する程度である．10年ほど前から，漢方がこの領域で多く使用されるようになった背景にはこのような事情があるものと思われる．したがって，現在外科領域における漢方使用に関する報告は，術後の体力低下や免疫機能の低下への有用性について検討したものが多く，私共もこのような観点から漢方補剤について実験的，臨床的検討を重ねてきた[1)~3)]．本論においてはこれらの漢方補剤のうち，臨床的に最も使用頻度の高い十全大補湯を中心として，実験，臨床両面からの検討結果を報告する．

十全大補湯

十全大補湯は15世紀の中国の医学書『和剤局方』に記載されており，証すなわち適応となる症候群として，慢性疾患で，体力の消耗が著しく，顔色が悪くて，下半身に力が入らない場合や，病後に元気が出ず，なかなか元に戻らない，消化機能の低下や，精力の低下がある場合などをあげている．十全大補湯の処方構成は人参，蒼朮，茯苓，甘草，当帰，川弓，芍薬，地黄，黄耆，桂枝である．その処方の構成の成り立ちをみると，補気を目的として構成された四君子湯と，補血を目的として構成された四物湯を合わせたものである．

TNF負荷マウスに及ぼす十全大補湯の影響

TNFは当初，腫瘍壊死物質として報告され，現在では悪液質の誘起物質であるカケクチンと同一のものとして認識されている[4)]．このTNFによって誘導される悪液質状態にたいする十全大補湯の軽減作用について検討した[5)]．

材料と方法：実験動物はC3H/Heマウス6週齢，雌

＊第44回日消外会総会特別シンポ2・漢方と消化器機能および消化器外科
＜1994年12月7日受理＞
別刷請求先：岡本　堯
〒241　横浜市旭区中尾町54－1　神奈川県立がんセンター外科

(日本チャールスリバー)を使用した．飼料は，普通飼料，十全大補湯添加飼料(十全大補湯1g中30mg含有)とし，投与経路はすべて腹腔内，1回投与量は10^5U/匹とした．TNF負荷は週3回3週間行った．TNF負荷のない各飼料群を対照とし，各群の匹数は5匹とした．免疫能については，脾臓より採取したリンパ球を使用して，NK活性およびLAK活性の測定を行った．

結果：各群の体重変動を見ると，普通飼料投与群の体重変動は20.57±0.66gから3週間で25.43±0.89gまで順調な増加がみられる．十全飼料による体重変動も20.13±0.68gから24.97±0.87gと，同様の変動を示した．一方，普通飼料飼育でTNFを負荷した群の体重変動は，20.94±0.97gから20.37±0.71gと体重増加が抑制されたのに対し，TNF負荷と十全飼料を投与した群では，25日目には十全飼料のみの対照群とほぼ同様の体重になっている(**Fig. 1**)．6週後のNK活性について見ると，対照群では，30.5%を示すが，普通飼料群では，TNF負荷により12.9%に低下する．十全飼料群ではTNF負荷によっても25.2%と低下は軽度にと止まる(**Fig. 2**)．LAK活性は，TNF負荷により，普通飼料群では3.2±0.9%から0.5±0.5%に低下するが，十全飼料群では5.9±1.5%から3.5±0.9%の低下に止まった．

Fig. 1 Changes in body weight in TNF administered mice

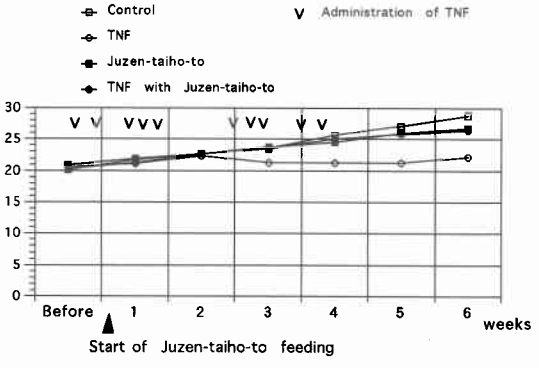
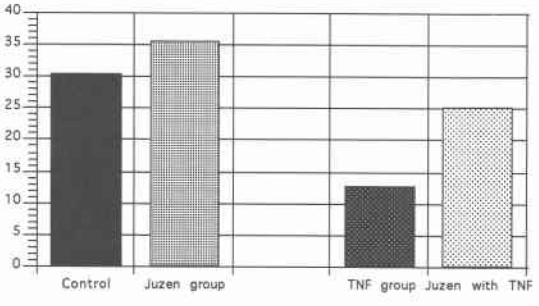


Fig. 2 Comparison of NK-activity between Juzen-taiho-to group and control group 6 weeks after the start of Juzen-taiho-to feeding



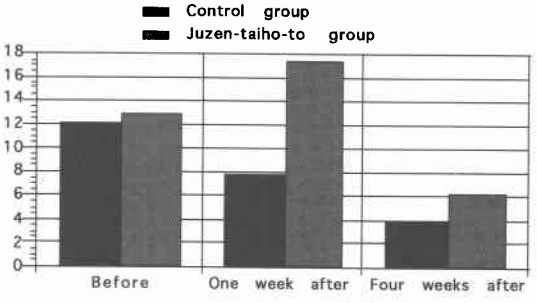
Colon26移植マウスに及ぼす十全大補湯の影響

前述の実験的検討の結果により，十全大補湯には悪液質からくる体重減少や，細胞性免疫能の低下を軽減する作用のあることが分かった．腫瘍の増大による悪液質についても同様の改善作用が認められるのかどうかをみるために，悪液質誘導癌細胞株であるColon 26をマウスに移植し，十全大補湯を投与して経時的に観察した[6]．

方法：実験動物は4週齢の雌CDF_1マウスを使用した．飼料は普通飼料と十全大補湯添加飼料(十全1g中30mg添加)を使用し，普通飼料投与群を対照とした．移植癌細胞株はColon 26を使用し，8週齢の時点でマウスの背部皮下に1×10^6個移植した．細胞性免疫活性はNK細胞の表面抗原を表すasialo-GM-1陽性細胞活性をもってNK活性とした．

結果：普通飼料群と十全飼料群の体重変動を見ると，腫瘍細胞移植までは体重変動に差は見られなかった．死亡時体重をみると，十全飼料群と普通飼料群とのあいだに有意差が認められた．平均生存日数は普通飼料群では27.33±3.54日であるのに対し十全飼料投与群ではいずれも生存日数の延長が認められる．NK細胞の表面抗原を表すasialo-GM-1陽性細胞は，移植前のに較べて，普通飼料群では12.1%から1週後には7.8%に低下したのに対して，十全飼料群では12.8%から17.5%に上昇していた．4週後では，普通飼料群で4.0%に低下したが，十全飼料群では6.2%と低下の程度が少なかった(**Fig. 3**)．癌細胞移植後の腫瘍の増殖について見ると，飼料の違いによる腫瘍増殖に差は認

Fig. 3 NK-activity in Colon 26 bearing mice was compared between Juzen-taiho-to group and control group after TNF administration.



められなかった．

術後のQOLから見た漢方使用症例の実態

対象と方法：実験的には十全大補湯には体重増加，免疫能改善作用，悪液質改善作用などが認められたが，臨床的にはどうか．悪性腫瘍術後のQOLの観点からアンケート形式によってその実態を調査し，同時に対象例全例について，その時点での各種の生化学的，免疫学的パラメーターとの相関を検討した．対象となったのは男55例，女54例の109例である．調査項目は現在の身体的状況への満足度，疲れやすさ(易疲労性)，粘り強さ(持続力)，食欲，便通，睡眠，排尿などの生理機能，性機能，仕事，作業にたいする意欲，精神的不安感の有無，体調への不安感の有無，人付き合い，漢方薬服用にともなう問題（飲みやすさなど）である．対象となった109例の疾患の内訳は，胃癌，結腸癌，直腸癌など消化器系統の癌の術後がほとんどであった(**Table 1**)．使用した漢方薬の主なものは十全大補湯，潤腸湯，補中益気湯などの補剤である．

結果：術後にもっとも増大した愁訴は易疲労性であった．6割近くの人が疲れやすくなったと回答している(**Fig. 4**)．手術後に精神的な不安感を覚えやすくなったかどうかの設問についての結果を性別でみると，女性の40%ちかくが不安になりやすい状態にある．不安と疲れやすさについてみると，不安を感じやすい人の多くは，疲れやすいグループに入ってしまう．すなわち，疲れやすさと不安になりやすさとは相関が認められる．体調と不安感では体調がいつも気になりと回答したグループでは，不安になりやすい人が7割近くになった．仕事に対する粘り強さについてみると，不安グループでは6割の人が悪くなったと回答した(**Fig. 5**)．不安になりやすいグループとそうでもないグループで，便通についてみると，不安グループでは便秘がち，軟便がち，便がコロコロして固いなどの異常が高い頻度で認められた．同じことを睡眠についてみると，不安になりやすいグループで眠りが浅い，よく嫌な夢をみる，よく眠れないなどの睡眠障害が高い頻度で認められる．このように術後に不安になりやすいグループでは身体的生理的障害についても多彩であり，それらが重なっていることから，その根底には精神的な不安感があり，不安を解消するようなケアが身体的愁訴の解消につながるものと思われる．現在服用している漢方薬は体に合っているかどうかという設問については，薬が体に合うという表現は漠然としていて，薬の有効性と必ずしも表裏をなすものではないが，患者にとってはある種の分かりやすさがある．合っていると回答した人は63%であった．この漢方薬が体に合っているかどうかと疲れやすさとの関連をみると，合っていると回答したグループでは疲れやすいとした

Table 1　All cases

Stomach cancer	31
Colon cancer	40
Rectum cancer	26
Breast cancer	7
Lung cancer	5

Fig. 4　Easy fatigability after surgery

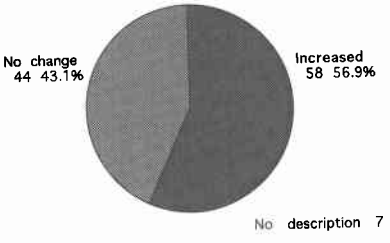


Fig. 5　Correlation between uneasiness and stamina after surgery

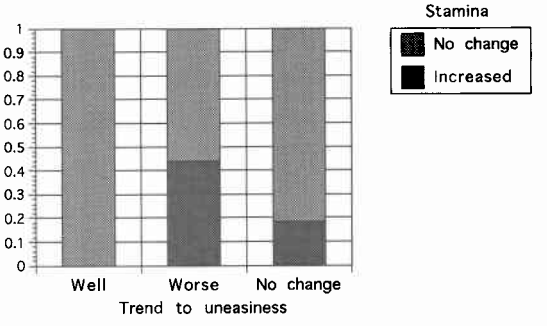
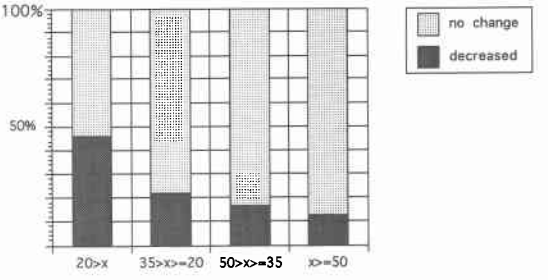


Fig. 6　Correlation between active will for life and NK-activity

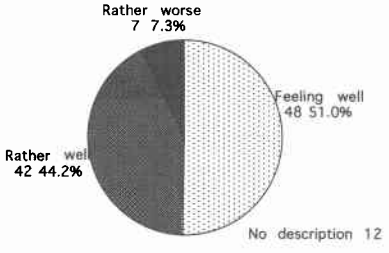


人が50%以下であったが，合っているかどうか分からないと回答したグループでは74%，4人に3人が疲れやすくなったとしている．疲れやすさについては免疫学的パラメーターのうちNK細胞活性との相関が認められた(**Fig. 6**)．アンケート調査による結果を全体としてみると，漢方薬の投与にもかかわらず患者は精神的にも身体的にもいろいろな問題を抱えていることが分かる．しかしこれをもって漢方薬の投与が患者さんの術後の愁訴の改善にあまり役に立っていないとは私共は考えてはいない．現時点における精神的安定感についてみると85%の人が落ち着いている，どちらかといえば落ち着いていると回答した．また，身体的満足度をみると，90%を越える人が落ち着いている，どちらかと言えば落ち着いていると回答した(**Fig. 7**)．この数字は同時期の漢方薬の非投与群による対照がないため，有意がどうかは判定は出来ないが，両設問で得られた85%，90%という数字自体は，癌の術後にたいする漢方投与の有用性を肯定するものであると考えている．

現代医学の立場から漢方補剤を使用する場合に，最も問題になるのはその補剤が選択されることになった論拠であろう．

西洋医学においては，通常はまず疾病の原因に関する解析があり，そこから演繹的に治療法が構築される．したがって，治療の対象となるのは，罹患した生体ではなく，疾患そのものになる．一方漢方医学は，疾病の解析によらず，古来から蓄積された病人一人一人についての有効な治療の経験を，証という症候群のパターンによって分類整理し，実際の診療においては，病人に現れている証から帰納的に治療法を引き出せるように体系づけられた治療医学である．したがって，病人の証を知ることによって治療法も自然に決まる．

Fig. 7　Present body condition



すなわち治療薬の選択において，証と治療薬との間には一対一の特異的な関係が成立している．胃切除後を例に取れば，胃切除という内部的な不調和によって現れるさまざまな症状は，漢方医学的には胃脾の気虚，血虚によって生じたものと認識されるので，気虚，血虚を証とする十全大補湯選択の根拠となる．実際にも，和剤局方に記載された十全大補湯が対象とする症候群は，イメージ的に胃切除後の諸症状と多くの点で重なっている．

消化器系統の癌腫の外科的治療後は，精神的な活力を含む全人的なポテンシャルの低下，漢方医学的には虚証の状態についてのケアーが重要な課題である．すなわち，こうした手術を受けた患者においては臓器機能の脱落，精神的抑うつに対して“補い”の治療が必要である．十全大補湯のような漢方補剤が有用であることが臨床的な経験の積み重ねからだけではなく，実験面からも支持される結果が得られている．

現代医学の観点から漢方医学的認識の不備な点を種々批判することはたやすいことであるが，それをもって長い時間に蓄積された治療経験の，いわば巨大なデータベースを捨て去ることは，医療者として大きな損失であろう．消化器癌術後には全人的でかつ小回りのきく漢方医学的対応が適している場合が少なくないと考えている．

文　献

1) 鍋谷欣市，李　思元：和漢薬投与による術前，術後の全身状態の修復．WAKAN-YAKU　**16**：201—206，1983
2) 黒川胤臣，玉熊正悦，今井　順ほか：癌治療における漢方療法の役割．胃癌術後における十全大補湯の免疫学的検討．癌と化療　**16**：1506—1510，1989
3) 岡本　堯，西連寺意勲，本橋久彦ほか：消化器癌術後に及ぼす十全大補湯の影響について．癌と化療　**16**：1533—1537，1989
4) Beutler B, Cerami A: Cachectin tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. Nature **320**：584—588，1986
5) 西連寺意勲，岡本　堯，矢之間俊介：TNFにより誘導される悪液質モデルマウス作成の試み．BIOTHERAPY　**4**：1861—1864，1990
6) Tanaka Y, Eda H, Yanaka T et al: Experimental Cancer Cachexia Inducedby Transplantable Colon 26 Adenocarcinoma in Mice. Cancer Res **50**：2290—2295，1990

Effexts of Japanese Kampo Medicine on Restoration after Sugery of the Patients with Digestive Tract Cancer

Takashi Okamoto, Motonori Sairenji, Hisahiko Motohashi Syoji Takemiya,
Yukio Sugimasa, Osamu Kobayashi and Makoto Akaike
Department of Surgery, Kanagawa Cancer Center Hospital

Changes in cellular immune response and nutritional condition following administration of chinese harbal medicines have been presumed as background factors for the improvement of QOL after surgery. In experiments in mice, it has been clarified that administration of Juzen-taiho-to contributes facorably to body weight gain. We also demonstrated that a cachectic condition in mice induced by TNF is improved by Juzen-taiho-to. Increase in body weight was observed in the group fed mixed Juzen-taiho-to after injection of TNF. The tumor strain colon-26 with cachectin-inducing action was transplanted in mice. Prolongation of survival was observed in the group administered Juzen-taiho-to compared with the contrl group. The increase in the rate of body weight gain in the group adminisstered Juzen-taiho-to was prominent. Elevation of NK activity in the group administered Jiuzen-taiho-to was also observed compared with that in the control group.

Reprint requests: Takashi Okamoto Department of Surgery, Kanagawa Cancery Center Hospital
54-1 Nakaomachi, Asahiku, Yokohama, 242 JAPAN