

笹川記念保健協力財団 研究助成  
助成番号：2017A-0004

(西暦) 2018年 2月 16日

公益財団法人 笹川記念保健協力財団  
会長 喜多悦子 殿

2017年度ホスピス緩和ケアに関する研究助成  
研 究 報 告 書

標記について、下記の通り研究報告書を添付し提出いたします。

記

研究課題

緩和療養中のがん患者の口腔不快事象に対する、半夏瀉心湯と蜂蜜の含嗽による有効性の検討

所属機関・職名 国立がん研究センター中央病院 歯科医長

氏名 上野 尚雄

## I 研究の目的

本研究の目的は以下の3点である。

- 1) 終末期のがん患者に頻発する口腔不快事象である口腔乾燥、口内炎、口臭について、半夏瀉心湯の含嗽の有効性を検討する。
- 2) 半夏瀉心湯が漢方薬の中でも苦みの強いものであることから、半夏瀉心湯に蜂蜜を混和することにより、症状緩和の有効性の向上ならび患者のコンプライアンス向上が図れるかを検討する。
- 3) 半夏瀉心湯が、終末期も含めたがん患者に対して、安心、安全に使用できる漢方薬であることを、基礎研究の見地から明らかにする。

### 背景、試験の根拠

がんになっても健やかに最後まで自立した自分らしい生活を送ることは、これからのがんとの共存社会に重要な事項の一つである。終末期のがん患者は、様々な口腔有害事象が高頻度で出現することが知られており、緩和療養中のがん患者の多くが口腔内に何らかの不具合、苦痛症状を訴えている、という報告は多々ある。口腔有害事象は、それそのものが苦痛で不快だけでなく、経口摂取や構音会話を直接的に障害し、口腔内細菌による様々な全身/局所の感染症リスクの増大など、患者のQOLを著しく低下させる要因となる。

漢方薬である「半夏瀉心湯」は、粘膜炎の疼痛緩和や治癒促進といった臨床上的有効性が知られており、近年では基礎研究による科学的根拠の構築も進み、半夏瀉心湯を構成する7つの生薬が口腔粘膜に対し、それぞれ抗炎症、抗菌、組織修復、鎮痛作用を有することが明らかになっている。半夏瀉心湯は内服ではなく含嗽でもその効果が得られることが報告されているが、漢方薬の中でも特に苦みが強く、その結果含嗽のコンプライアンスを低下させているのもまた現実である。

蜂蜜は、その具体的機序は明らかではないものの、古くから経験上、そして臨床研究上も口腔粘膜の保護、保湿作用や、粘膜炎の抑制効果を有することが報告されている。しかしあくまで食品であり、医療の現場で「効果薬」として積極的に使用されているとは言い難い。

本研究によって、漢方薬と蜂蜜の含嗽薬の有効性が明らかになれば、安価で受け入れやすかつ患者の含嗽コンプライアンスを向上させる対応として、がん患者の苦痛軽減、QOL向上のための大きな福音となると確信する。がん患者の生活において、最後まで「食べること」「飲むこと」「話すこと」を維持するよう努めることは、「納得して、健やかに人生を全うする」という点で大きな意義を持つと考える。

また、苦痛症状を和らげるためとは言え、がん患者が薬物を受け入れる際に問題となるのが「この薬が、がん治療の妨げとならないだろうか」「がんを悪化させるようなことはないだろうか」という不安である。緩和支持療法は、原病の増悪や治療の妨げとなるようなことはあってはならない。がん患者が安心して半夏瀉心湯の処方を受けるためには、本漢方薬が、がん細胞の転移を誘発しないこと、およびがん細胞自身を増殖させないことが保証されていることが重要である。がん細胞への半夏瀉心湯の影響について解析を行うことは、緩和支持医療の領域で本薬剤が普及するために重要な研究である。

## II 研究の内容・実施経過

### (1) 緩和療養中のがん患者の口腔不快事象に対する、半夏瀉心湯と蜂蜜の含嗽による有効性の検討

#### 対象

積極的ながん治療を終えた療養中のがん患者のうち、口腔の不具合、不快感（特に乾燥感、粘膜の疼痛、口臭）のある方（自覚、他覚を問わない）

#### 方法

1) 研究の同意を得た対象患者の口腔内を診察し、口腔乾燥、口内炎、口臭の状態を客観的に数値化する。また、口腔内の不快感を VAS にて計測した。

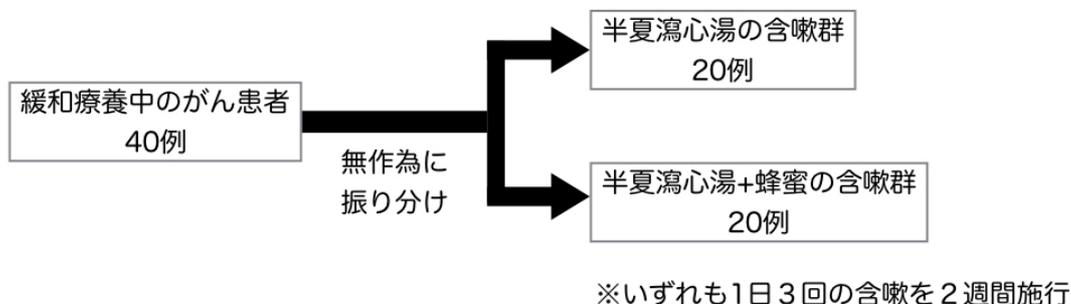
- ・口腔乾燥：口腔水分計（ムーカス）にて客観的に計測
- ・口内炎：世界的評価基準である CTCAE Ver.3.0 の評価基準に従い計測
- ・口臭：口臭ガス測定器（ガスクロマト装置）にて客観的に計測

2) 対象を半夏瀉心湯単味の含嗽グループ 20 例と、半夏瀉心湯+蜂蜜の含嗽グループ 20 例の 2 群に無作為に振り分け、1 日 3～5 回の含嗽を 2 週間施行。

- ・半夏瀉心湯単味の含嗽：微温湯 100cc 程度に、半夏瀉心湯 1 包を混和、懸濁する。これを口腔内に含み、1～2 分程度保持した上で吐き出す（飲みくだしても良い）。
- ・半夏瀉心湯+蜂蜜の含嗽：微温湯 100cc 程度に、半夏瀉心湯 1 包と、蜂蜜 5g（小さじ 1 程度）を混和、懸濁する。これを口腔内に含み、1～2 分程度保持した上で吐き出す（飲みくだしても良い）。

3) 2 週間の介入期間終了後、口腔内を再度診察、数値化する。介入前後の口腔内の数値及び VAS の変化を解析、評価し、半夏瀉心湯の含嗽の有効性を検討する。また半夏瀉心湯単剤の含嗽と、半夏瀉心湯+蜂蜜の含嗽の 2 群間の比較により、蜂蜜混和の含嗽剤の有効性、漢方含嗽薬の受容改善効果を検討する。含嗽前後及び 2 群間の臨床パラメータの比較は、Mann-Whitey U test にて統計学的評価を行う。

また、安全性の評価として、有害事象の有無、程度を CTCAE (ver. 4.0) に基づいて行う。患者コンプライアンス評価として、投与 2 週間後に半夏瀉心湯の含嗽に関する聞き取り調査を実施する。



#### Primary Endpoint :

- ・含嗽による口腔不快事象の改善度
  - ・口腔乾燥度
  - ・粘膜炎
  - ・口臭
  - ・自覚的不快度 (VAS)

#### Secondary Endpoint :

- ・蜂蜜混和による効果
  - ・口腔不快事象の改善度の変化
  - ・含嗽のコンプライアンスの変化

## (2) 半夏瀉心湯における、正常細胞およびがん細胞に対する増殖能に対する影響、および抗がん剤のがん細胞増殖抑制作用に対する影響についての解析

半夏瀉心湯が、がん細胞の転移を誘発しないこと、およびがん細胞自身を増殖させないことを明らかにするため、正常な粘膜細胞のモデルであるヒト口腔上皮細胞 (HOK) と 4 種類のがん細胞株に各種濃度の半夏瀉心湯を添加、細胞培養を行い、各培養細胞に対する半夏瀉心湯の増殖能に対する影響、抗がん剤のがん細胞増殖抑制作用に対する影響について解析を行った。

### 1. 用いた細胞系

- ヒト口腔上皮細胞 (HOK)
- ヒト舌癌扁平上皮細胞 (HSC-4、SCC-25)
- ヒト大腸癌上皮細胞 (DLD-1)
- ヒト胃癌上皮細胞 (MKN-45)
- ヒト乳癌上皮細胞 (MCF-7)

## 2. 細胞培養

HOK の培地には、10% FBS (GIBCO, Carlsbad, USA)、100 U/mL Penicillin 及び 100 µg/mL Streptomycin (Nacalai tesque)、Bovine Pituitary Extract (GIBCO)、EGF Human Recombinant (GIBCO) を含有する Keratinocyte-SFM (1X) (GIBCO) を使用し、Poly-L-lysine (sigma) でコーティングした dish を用いて培養した。

HSC-4、SCC-25 は 10% FBS、100 U/mL Penicillin 及び 100 µg/mL Streptomycin を含有する D-MEM (Low Glucose) (Wako) で培養した。DLD-1、MKN-45 は 10% FBS、100 U/mL Penicillin 及び 100 µg/mL Streptomycin、MCF-7 は 10% FBS、1% Antibiotic-Antimycotic を含有する RPMI-1640 (With L-Glutamine and Phenol Red) (Wako) で培養した。すべての細胞は 37°C、5% CO<sub>2</sub>-95% air の環境下で維持した。

## 3. 細胞増殖能の解析

96 well microplate を Poly-L-lysine (sigma) を用いてコーティングし、1 時間後に滅菌水で洗浄した。その後、HOK を  $1.0 \times 10^4$  cells/well、HSC-4 を  $0.3 \times 10^4$  cells/well、SCC-25 を  $0.7 \times 10^4$  cells/well、DLD-1 を  $0.7 \times 10^4$  cells/well、MCF-7 を  $0.7 \times 10^4$  cells/well、MCF-7 を  $1.0 \times 10^4$  cells/well で播種し、5% CO<sub>2</sub>-95% air の環境下で培養した。24 時間培養後、PBS (-) で洗浄し半夏瀉心湯の溶液を 1 well あたり 100 µL ずつ添加した。濃度は 1, 3, 10, 30, 100, 300 µg/mL となるように調製した。

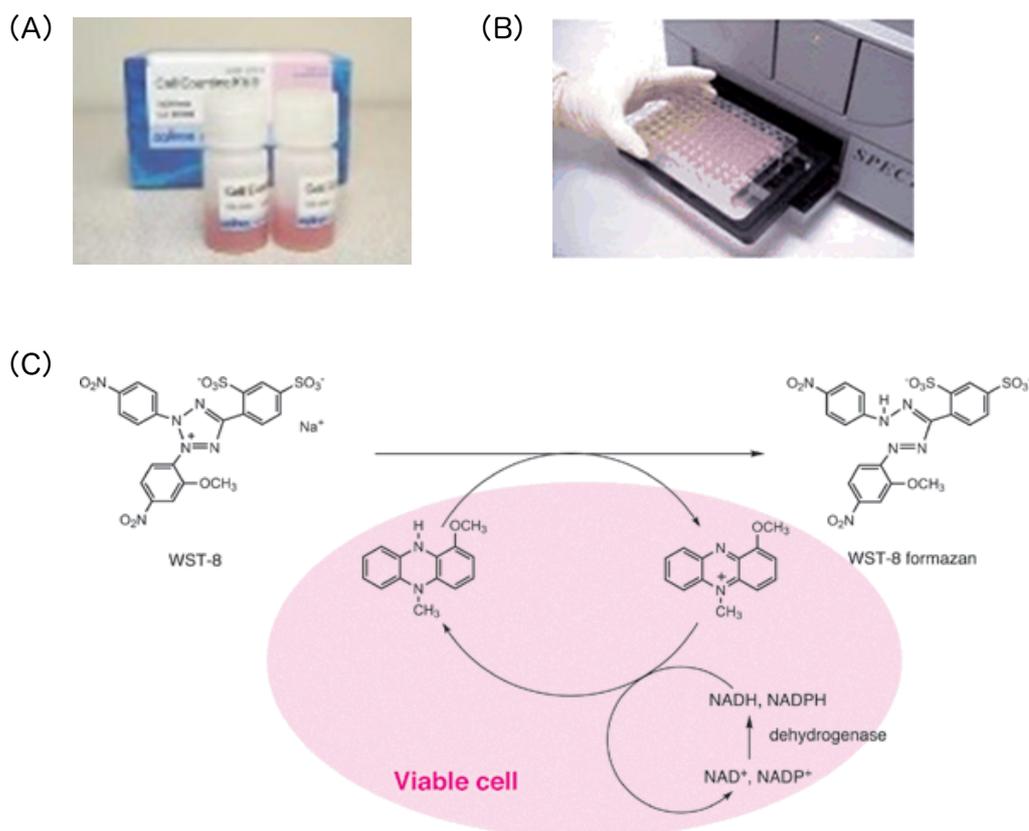
HOK は 2% FBS Keratinocyte-SFM (1X) で、HSC-4、SCC-25 は 0% FBS の D-MEM Low Glucose で希釈し、DLD-1、MKN-45、MCF-7 は 0% FBS RPMI-1640 を用いて行った。半夏瀉心湯添加処置 24、48、および 72 時間後において細胞を PBS (-) で洗浄し、Cell Counting Kit-8 で処置した。2 時間インキュベートしたのち、450 nm における吸光度測定を行い、生細胞の割合を算出した。

また、抗がん剤のがん細胞増殖抑制作用に対する HST の影響については、同様に HSC-4、SCC-25 を播種し、抗がん剤 (5-FU) および HST を 1 well あたり 50 µL ずつ添加した。

データ解析は、450 nm における吸光度測定を行うことにより生細胞数を計測した。vehicle における数値に対する各種漢方薬における数値を算出した。さらに 24 時間後の vehicle の数値に対する 24、48、および 72 時間後の各種漢方薬における数値を算出した。

### Cell Counting Kit-8 について

Cell Counting Kit-8 は、細胞増殖試験または化学物質の細胞感受性試験において用いられる、細胞数を測定するキットである (Fig. A)。高感度水溶性ホルマザンを生成する新規テトラゾリウム塩 WST-8 を発色基質として採用することで、従来の Cell Counting Kit より高感度な細胞増殖能の測定が可能になった。WST-8 は細胞内脱水素酵素により還元され、水溶性のホルマザンを生成する (Fig. C)。このホルマザンの 450 nm の吸光度をマイクロプレートリーダーで直接測定することにより、容易に生細胞数を計測することができる (Fig. B)。



#### 4. 統計処理

すべてのデータは、GraphPad Prism6 を用いて Tukey 検定により one-way ANOVA で統計処理を行なう (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$  vs. vehicle)。

### III 研究の成果

#### (1) 緩和療養中のがん患者の口腔不快事象に対する、半夏瀉心湯と蜂蜜の含嗽による有効性の検討

2016年7月1日～2018年1月26日に緩和医療科を受診し口腔内の精査を行なった患者165例、うち研究期間内の患者114名の中で、適格基準を満たし除外基準に該当しなかった13例を対象症例とした。フローダイアグラムを表1に示す。単独投与群5例、蜂蜜併用群8例にそれぞれ割り付けられた。単独投与群のうち2例が途中脱落となった(現病悪化による死亡1例、掻痒感出現による自己中止1例)。

全症例の口腔の状況を示すデータを表2に、対象症例となった13例の半夏瀉心湯含嗽によるパラメータの変化を表3に示す。

表1：フローダイアグラム

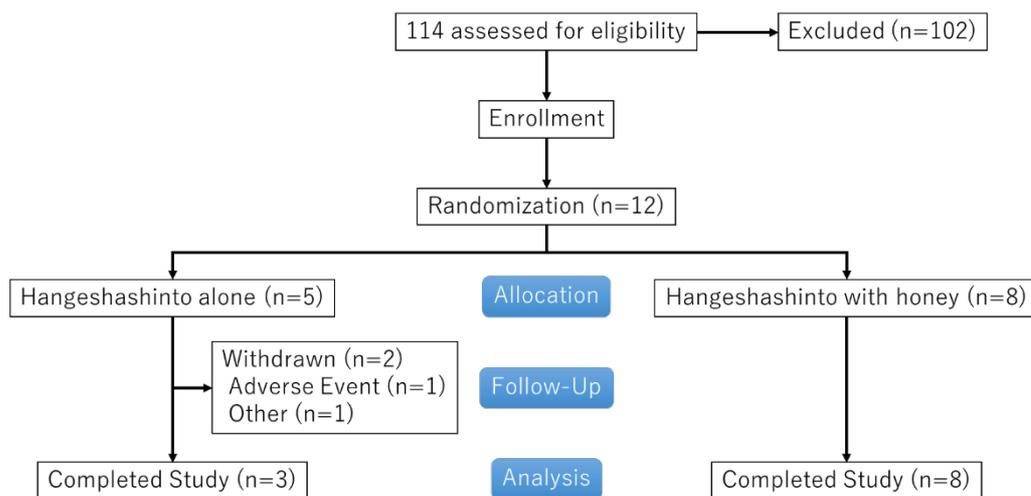


表2：全症例の口腔の状態

	age	sex	primary	PS	不快感 (VAS)	乾燥 (平均)	口内炎 (CTCAE)	コメント (自由記載)
1	60	M	食道癌	1	21	28.10	0	「口渇はあります」と
2	75	F	血管周皮腫	0	9	27.57	0	「常にはありませんが、口内にネバネバとするものがあることがあります」と
3	65	M	膵癌	0	0	28.80	0	「特に口のトラブルはないです」と
4	86	F	胃癌	1	62	27.60	0	「口渇感には常にあります。お茶を飲むと治まります」と
5	79	M	肺癌	0	19	24.07	0	「特に口のトラブルはないです」と
6	78	F	膵神経内分泌腫瘍	1	34	28.10	0	「特に口のトラブルはないです」と
7	74	M	膵癌	1	0	24.50	0	「特に口のトラブルはないです」と
8	79	M	肺癌	1	41	25.60	0	「特に口のトラブルはないです」と
9	86	M	胃癌	2	23	26.57	1	「特に口のトラブルはないです」と (両側頬粘膜を噛んだような傷ありと)
10	86	F	卵巣癌	2	5	26.60	2	「特に口のトラブルはないです」と
11	74	M	前立腺癌	2	11	24.63	0	「特に口のトラブルはないです」と
12	81	F	尿管癌	2	0	29.87	1	「特に口のトラブルはないです」と
13	65	M	脊椎腫瘍	2	36	28.47	0	「朝方に口渇を感じますが、今は大丈夫です」と
14	81	M	肝癌	0	0	27.23	0	「たまに鼻水が口にたれこむ感じはありますが、特に問題ないです」と

## [様式 E-1]

15	87	F	肺癌	0	0	29.43	2	「義歯が合わなくてしばしば頬を噛んで しまいます」と
16	78	F	肺癌	0	34	27.67	0	「同居している夫にたまに口臭が臭いと 言われる」と。喫煙継続中
17	75	M	膵癌	1	11	28.67	0	「義歯が合わなくてしばしば頬を噛んで しまいます」と
18	77	M	前立腺癌	1	33	29.27	0	「特に口のトラブルはないです」と
19	68	M	肺癌	1	0	28.37	0	「特に口のトラブルはないです」と
20	81	M	上行結腸癌	2	18	30.80	0	「最近、口のねばつきがあります」と
21	63	F	膵癌	1	15	28.43	0	「特にないです」と
22	86	F	胃癌	2	27	26.60	0	「特にないです」と
23	81	M	直腸癌	1	20	30.70	2	「口が乾燥しています」と
24	85	M	下行結腸癌	2	16	30.37	2	「口内炎があります」と
25	84	M	前立腺癌	3	45	28.53	0	「口が乾燥していることが多いです」と
26	61	F	食道癌	1	0	30.17	0	「特にないです」と
27	66	M	直腸癌	1	41	27.77	0	「朝方に口渇を感じます」と
28	62	F	子宮体癌	0	0	30.87	0	「特に口のトラブルはないです」と
29	80	M	肺癌、前立 腺癌	0	0	28.03	0	「特に口のトラブルはないです」と
30	67	M	食道癌	0	33	24.57	0	「特に口のトラブルはないです」と
31	54	F	卵巣癌	0	14	29.13	0	「特に口のトラブルはないです」と
32	86	M	肺癌、前立 腺癌	1	4	28.57	2	「特に口のトラブルはないです」と
33	81	M	肺癌、肝細 胞癌	1	0	31.77	1	「特に口のトラブルはないです」と
34	79	M	膵癌、前立 腺癌	0	22	27.63	2	「特に口のトラブルはないです」と
35	78	M	肝細胞癌	2	80	18.60	1	「先日、詰め物が取れました」と
36	71	F	子宮内膜癌	2	18	17.33	1	「口が乾燥している」と
37	79	F	原発不明癌	1	0	28.93	0	「特に口のトラブルはないです」と
38	57	M	肺癌	0	0	28.07	2	「特に口のトラブルはないです」と
39	69	M	胃癌、食道 癌	3	0	29.33	0	「特に口のトラブルはないです」と
40	76	F	胃癌	1	0	26.70	1	「味覚の異常はありますが、口のトラブ ルはないです」と
41	72	F	上行結腸癌	2	0	29.90	0	「特に口のトラブルはないです」と
42	57	F	直腸癌	0	21	27.87	0	「特に口のトラブルはないです」と

[様式 E-1]

43	73	F	子宮癌	0	0	29.03	0	「特に口のトラブルはないです」と
44	66	F	膵癌	1	33	27.03	0	「特に口のトラブルはないです」と
45	74	F	膵癌	2	28	25.10	0	「特に口のトラブルはないです」と
46	76	F	膵癌	0	36	30.27	0	「舌が白くなるんです。口内炎はないです」と
47	79	M	前立腺癌	0	0	25.50	0	「特に口のトラブルはないです」と
48	83	F	直腸癌	1	21	26.93	0	「特に口のトラブルはないです」と
49	77	M	膵癌	0	0	29.20	0	「味覚の異常はありますが、口のトラブルはないです」と
50	84	M	肺癌	0	0	30.33	0	「特に口のトラブルはないです」と
51	80	F	胃癌	1	30	29.43	0	「口の乾燥が気になります。それでアルロイド G を減量してもらっています」と
52	71	F	膵癌	0	27	27.07	0	「口内炎はないけど乾燥しています」と
53	56	M	肺癌	2	50	24.53	0	「乾燥していますが、口内炎はないです」と
54	70	M	膀胱癌	0	0	29.30	0	「特にないです」と
55	64	M	肝細胞癌	2	0	28.67	0	「特にないです」と
56	79	F	原発不明癌	2	41	7.63	0	「乾燥していますが、口内炎はないです」と
57	81	M	直腸癌	2	26	31.70	0	「口が乾燥しています」と
58	83	F	直腸癌	1	0	29.43	0	「特に口のトラブルはないです」と
59	86	F	卵巣癌	2	0	28.50	0	「特に口のトラブルはないです」と
60	69	M	食道癌	3	70	27.70	1	「口が乾燥しています」と
61	90	F	盲腸癌	2	73	23.30	0	「口が乾燥しています」と
62	87	F	肺癌	2	57	27.67	0	「味が分かりにくい」と
63	74	F	S 状結腸癌	1	6	27.53	0	「口が乾燥しています」と
64	73	F	子宮癌	0	0	24.30	0	「特に口のトラブルはないです」と
65	74	M	前立腺癌	2	22	22.50	0	「特に口のトラブルはないです」と
66	75	F	膵癌	0	48	25.80	0	「特に口のトラブルはないです」と
67	69	M	食道癌	0	13	28.63	0	「特に口のトラブルはないです」と
68	63	M	腎癌	2	42	26.13	2	「舌の周囲に口内炎が数個できています」と
69	73	M	肺癌	0	0	26.90	0	「特に口のトラブルはないです」と
70	63	M	腎癌	2	9	27.53	2	「口内炎は 1 個になりました」と
71	63	M	腎癌	2	8	28.27	2	「口内炎は 1 個になりました」と。かなり小さくなっていた

[様式 E-1]

72	91	M	肺癌	2	50	27.13	0	「特に口のトラブルはないです」と
73	63	M	腎癌	2	3	27.53	1	「口内炎は1個になりました」と。かなり小さくなっていた
74	73	M	肺癌	0	0	29.30	0	「特に口のトラブルはないです」と
75	88	M	大腸癌、胃癌	0	0	29.70	0	「特に口のトラブルはないです」と
76	63	M	腎癌	2	2	27.47	1	口角炎のみに。
77	63	M	腎癌	2	8	29.30	1	口腔内乾燥のみに。
78	88	M	大腸癌、胃癌	0	0	25.53	0	「特に口のトラブルはないです」と
79	57	F	直腸癌	0	0	24.70	0	「ちょっと乾燥しています」と
80	71	F	上行結腸癌	1	23	25.20	1	「特に口のトラブルはないです」と
81	78	F	肺癌	0	0	25.87	0	「口臭が臭いと言われたことがある。喫煙は止めました」と。
82	73	M	肺癌	2	50	28.03	0	「口が乾燥しています」と
83	69	M	食道癌	0	26	26.67	0	「特に口のトラブルはないです」と
84	85	F	原発不明癌	2	35	24.47	1	「以前から口内炎があってアズノールとか使っていますが奏功していません」と
85	79	M	前立腺癌	1	0	28.47	0	「特に口のトラブルはないです」と
86	74	F	S状結腸癌	1	26	29.00	2	「口内炎があります」と
87	73	M	肺癌	0	0	26.87	0	「特に口のトラブルはないです」と
88	86	F	胃癌	1	62	31.47	0	「口渇感は常にあります。お茶を飲むと治まります」と
89	86	F	卵巣癌	1	8	25.87	0	「少し乾燥しています」と
90	73	F	子宮癌	2	0	25.67	1	「口内炎はないけど乾燥しています」と
91	74	M	前立腺癌	2	58	27.27	0	「舌が黒いんです。口内炎はないです」と
92	76	M	膀胱癌	1	0	27.23	0	「特に口のトラブルはないです」と
93	42	M	胃癌	1	14	25.50	0	「乾燥はしていますが、口内炎はないです」と
94	71	F	膵癌	0	43	25.07	0	「口内炎はないけど乾燥しています」と
95	85	F	原発不明癌	2	12	29.43	0	「口内炎はよくなりました。ご飯もおいしく食べられるし不整脈も減った気がします」と
96	86	M	胃癌	2	26	25.20	0	「口内炎はありませんが、乾燥しています」と
97	82	F	腹膜癌	2	48	14.40	0	「乾燥しています」と

[様式 E-1]

98	74	F	S 状結腸癌	1	15	27.63	2	「口内炎がありますが前ほどつらくなくなりしました。醤油とかで試みることもないし」と
99	54	F	卵巣癌	0	0	29.50	2	「よく口の中を嚙んでしまうんです」と
100	85	F	原発不明癌	2	10	28.40	1	「口内炎はよくなったり悪くなったりです」と
101	61	F	膵癌	1	42	26.53	0	「口の中がネバネバします」と
102	79	M	前立腺癌	3	25	27.47	0	「口は乾燥していますが口内炎はないです」と
103	74	F	S 状結腸癌	2	20	26.87	0	「口内炎は気にならなくなりました。うがいのはしたりしなかったりです」と
104	84	M	肺癌	1	0	23.43	0	「口内炎は特にないです」と
105	70	M	後腹膜脂肪肉腫	2	31	23.03	2	「最近、頬を噛んだあとに口内炎ができたみたいですが痛みやしみたりはないです」と
106	85	F	原発不明癌	2	0	28.60	0	「口内炎はよくなったり悪くなったりです」と
107	61	F	膵癌	0			0	「口の中がネバネバします」と
108	70	M	後腹膜脂肪肉腫	2	0	31.97	0	「痛みがあってできなかった。含嗽自体が苦痛というわけではない」
109	68	M	上行結腸癌	2	0	27.77	0	「大丈夫です」と
110	65	M	食道癌	1	0	25.37	0	「特に口のトラブルはないです」と
111	77	M	腎盂癌	1	0	27.23	0	「特に口のトラブルはないです」と
112	70	M	後腹膜脂肪肉腫	2	3	28.30	0	「特に口のトラブルはないです」と
113	82	M	胃癌	2	0	22.07	0	「特に口のトラブルはないです」と
114	85	M	胃癌	1	0	28.67	0	「特に口のトラブルはないです」と
115	92	F	直腸癌	2	70	18.20	2	「口は乾燥しているし口内炎もあります」と
116	77	M	胃癌	0	0	27.83	0	「特に口のトラブルはないです」と
117	68	M	肺癌	1			0	
118	75	F	乳癌	1	0	25.03	0	「乾燥がちです」と
119	77	M	脂肪肉腫	1	0	30.23	0	「特に口のトラブルはないです」と
120	82	F	子宮癌	3	0	25.33	0	「特に口のトラブルはないです」と
121	65	M	膀胱癌	0	9	27.07	0	「特に口のトラブルはないです」と
122	64	M	S 状結腸癌	1	0	25.13	0	「特に口のトラブルはないです」と
123	66	M	肺癌	2	31	23.00	0	「特に口のトラブルはないです」と

## [様式 E-1]

124	90	F	食道・胃接 合部癌	2	0	28.23	0	「特に口のトラブルはないです」と
125	82	F	腎盂癌	1		27.27	0	「舌が乾燥するんです」と
126	65	M	膀胱癌	0	31	22.20	0	「特に口のトラブルはないです」と
127	91	M	尿管癌	1	47	25.57	0	「入れ歯がうまく合わなくて食事がおい しくない」と
128	60	M	肺癌	1	61	21.70	0	「口は乾燥しています」と
129	69	M	膵癌	1	8	22.17	0	「特に口のトラブルはないです」と
130	68	M	肺癌	1	73	26.60	0	「味覚の異常はありますが、口のトラブ ルはないです」
131	70	M	食道癌	2	42	24.73	0	「特に口のトラブルはないです」と
132	82	F	腎盂癌	1	0	26.83	0	「舌が乾燥するんです」と
133	84	F	膵癌	1	0	26.03	0	「特に口のトラブルはないです」と
134	85	M	胃癌	1	23	20.67	1	「1週間ぐらい前から口内炎ができてし みる。食欲も少し落ちた」と
135	78	F	肺癌	0	50	27.40	0	「口臭が臭いと言われたことがある。喋 ると口角につばがたまるんです」と
136	71	M	腎盂癌	1	22	23.50	0	「口臭が臭いと言われたことがありま す」と
137	85	M	胃癌	1	35	26.93	1	「1週間ぐらい前から口内炎ができてし みる。食欲も少し落ちた」と
138	85	M	胃癌	1	13	24.50	0	「1週間ぐらい前から口内炎ができてし みる。食欲も少し落ちた」と
139	71	F	上行結腸癌	1	32	22.00	0	「口内炎はないけど乾燥したりいろいろ あります」と
140	71	M	腎盂癌	1	60	26.60	0	「口臭が臭いと言われたことがありま す」と
141	70	F	肺癌	2	25	24.77	0	「入れ歯が合わないし、特に今日は乾燥 しています」と
142	69	M	副腎皮質癌	1	23	25.33	1	「味覚が感じにくい、口の前方が水っぽ い」と
143	85	M	肺癌	1	0	28.20	0	「特に口のトラブルはないです」と
144	89	F	盲腸癌	2	54	26.43	0	「舌が荒れている感じがする」と
145	78	F	肺癌	1	76	36.23	0	「含嗽開始3日後に掻痒感出現したので 自己判断で中止した。中止して1、2日ぐ らいで症状は消失し、今に至っている」 と

146	71	F	上行結腸癌	1	31	27.63	0	「蜂蜜の甘さがつらい」と
147	70	F	肺癌	2	12	23.53	0	「呂律は回りやすくなった気がする」と(娘より)
148	55	F	膵癌	1	16	30.67	1	「右口角にできやすいんです」と
149	69	M	副腎皮質癌	1	21	27.97	2	「味覚が感じにくい、口の前方が水っぽい」と
150	89	F	盲腸癌	1	39	32.27	0	「黒いの(舌苔)が取れた」と
151	85	M	胃癌	1	6	26.00	0	「口内炎がなくなって、食事が食べられるようになった」と
152	76	M	腎盂癌	1	0	31.30	0	「特に何もなし」と
153	55	F	膵癌	1	35	25.20	0	「しんどくて含嗽を作れなかったんです」と
154	76	F	胃癌	0	13	29.77	0	「聞き取りにくいとよく言われます」と
155	84	M	尿管癌	1	0	29.20	0	「特に口のトラブルはありません」と
156	66	M	膵癌	1	15	27.83	0	「抗癌剤投与時から口内炎があって、毎日アズノールで歯磨き・うがいをしています」と
157	79	F	肺癌	2	80	22.63	1	「特に口のトラブルはありません」と
158	76	F	胃癌	0	0	28.23	0	「特に何もなし」と
159	78	M	肝細胞癌	1	0	26.50	0	「特に口のトラブルはありません」と
160	70	M	十二指腸乳頭部癌	0	0	29.23	0	「特に口のトラブルはありません」と
161	76	F	S 状結腸癌	0	4	3.80	0	「乾燥しています」と
162	56	M	肺癌	2	0	26.33	0	「特に口のトラブルはありません」と
163	78	F	膵癌	1	0	28.67	0	「今は特にはないけど、前は口内炎がよくできていた」と
164	77	F	胆管癌、胆嚢癌	1	0	26.50	0	「特に口のトラブルはありません」と
165	58	M	胃癌	3	11	28.57	0	「少し乾燥しています」と

表3：対象症例の含嗽によるパラメータの変化

## 口腔内乾燥度

自覚症状

no.	before treatment	after treatment	0: none
alone & with honey	1.45	0.73	1: mild

alone	1.33	1.33	2: moderate
with honey	1.50	0.50	3. severe

他覚症状	no.	before treatment	after treatment	0: none
	alone & with honey	1.73	1.18	1: mild
	alone	1.33	1.00	2: moderate
	with honey	1.88	1.25	3. severe

Oral Wetness (Mucus®)	no.	before treatment	after treatment
	alone & with honey	25.42	27.95
	alone	25.37	28.94
	with honey	25.44	27.57

<u>Oral</u> <u>Mucositis</u> (CTCAE 3.0)	no.	before treatment	after treatment
	alone & with honey	0.64	0.36
	alone	0.67	0.67
	with honey	0.63	0.25

<u>口臭</u> 自覚症状	no.	before treatment	after treatment	0: none
	alone & with honey	0.18	0.27	1: mild
	alone	0	0	2: moderate
	with honey	0.25	0.38	3. severe

他覚症状	no.	before treatment	after treatment	0: none
	alone & with honey	0.18	0.09	1: mild
	alone	0	0	2: moderate
	with honey	0.25	0.13	3. severe

口臭測定	no.	before treatment	after treatment
H2S	alone & with honey	0.68	0.26
	alone	0.00	0.00
	with honey	0.94	0.36

CH3SH	no.	before treatment	after treatment
	alone & with honey	0.59	0.24
	alone	0	0
	with honey	0.81	0.32

(CH3)2S	no.	before treatment	after treatment
	alone & with honey	0.08	0.05
	alone	0	0
	with honey	0.11	0.07

<u>Oral discomfort (VAS(mm))</u>	no.	before treatment	after treatment
	alone & with honey	27.3	23.6
	alone	34.3	29.7
	with honey	24.6	21.4

含嗽のコンブライアンス

含嗽の頻度	no.	before treatment	after treatment	4:ほぼ毎日行うことができた
	alone & with honey		3.27	3:7割程度は行えた
	alone		3.67	2:半分以下だった
	with honey		3.13	1:ほぼ行えなかった

含嗽の受け入れやすさ	no.	before treatment	after treatment	4:快適であった
	alone & with honey		2.91	3:問題なく行えた

honey			
alone		2.67	2:やや受け入れがたかった
with honey		3.00	1:苦痛であまり行えなかった

## 【結果】

**安全性：**単独投与群において掻痒感により自己判断で含嗽を中止した症例が 1 例あった。掻痒感は含嗽中止後すみやかに消失し現在に至っている。

### 有効性：

#### ■ 口腔内不快症状の変化

自覚症状、他覚症状とも単独投与群、蜂蜜併用群のいずれにおいても改善を認めた。

#### ■ 口腔内乾燥度の変化

口腔内水分計 ((Mucus®)にて測定したところ、単独投与群、蜂蜜併用群のいずれにおいても改善を認めた。

#### ■ 口内炎の評価

口内炎について CTCAE ver3.0 にて評価したところ、単独投与群では不変であったが、蜂蜜併用群では改善を認めた。

#### ■ 口臭の評価

単独投与群では自覚症状、他覚症状とも不変であったが、蜂蜜併用群では自覚症状の増加を認めたものの、他覚症状は改善していた。

口臭測定器 (オーラルクロマ™) を用いて硫化水素・メチルメルカプタン・ジメチルサルファイドを測定したところ、単独投与群ではいずれもゼロであったが、蜂蜜併用群ではいずれも改善した。

#### ■ 含嗽のコンプライアンス

含嗽の頻度、受け入れやすさについてアンケート調査を実施した。含嗽の頻度を 1:ほぼ行えなかった、2:半分以下だった、3:7 割程度行えた、4:ほぼ行えた、の 4 段階で質問したところ、単独投与群 3.67、蜂蜜併用群 3.13 といずれも高い数値を認めた。

含嗽の受け入れやすさを 1:苦痛であまり行わなかった、2:やや受け入れがたかった、3:問題なく行えた、4:快適であった、の 4 段階で質問したところ、単独投与群 2.67、蜂蜜併用群 3.00 と蜂蜜併用群の方が高い数値であった。

## 【考察】

**安全性**：今回、単独投与群で 1 例のみ有害事象による中止の症例があったが、蜂蜜併用群では有害事象による中止の報告はなかった。

**有効性**：単独投与群、蜂蜜併用群とも口腔内不快症状、口腔内乾燥度の改善を認めた。蜂蜜併用群では口内炎、口臭の他覚症状、口臭測定器による測定で改善傾向を認めた。このことから、終末期がん患者の口腔不快事象に対する半夏瀉心湯含嗽は有効であると考えられた。また、含嗽のコンプライアンスは両群とも含嗽の頻度については高い数値であったが、受け入れやすさは蜂蜜併用群の方が高値であったため、半夏瀉心湯に蜂蜜を混和することで患者のコンプライアンス向上が図れることが示唆された。

## 【結語】

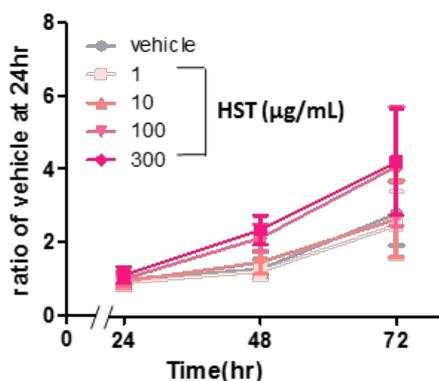
終末期がん患者における口内不快症状に対して半夏瀉心湯の含嗽が有用であること、半夏瀉心湯に蜂蜜を混和することで患者のコンプライアンスが向上する可能性があることが示唆された。

## (2) 半夏瀉心湯における、正常細胞およびがん細胞に対する増殖能に対する影響、および抗がん剤のがん細胞増殖抑制作用に対する影響についての解析

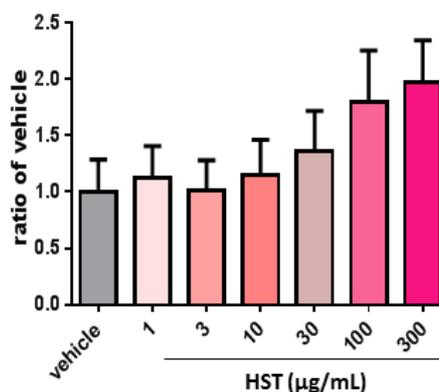
### ① HOK 増殖能に対する半夏瀉心湯の効果解析

HOK に半夏瀉心湯 (1-300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を処置し、Cell Counting Kit-8 を用いて吸光度測定を行うことにより評価した。半夏瀉心湯の時間依存性 (Fig.A)、72 時間処置における濃度依存性 (Fig.B) を解析したところ、半夏瀉心湯は HOK 増殖能を濃度依存的に促進する傾向は認められたものの、有意差は認められなかった。

(A) 経時的な増殖能の変化



(B) 濃度による増殖能の変化



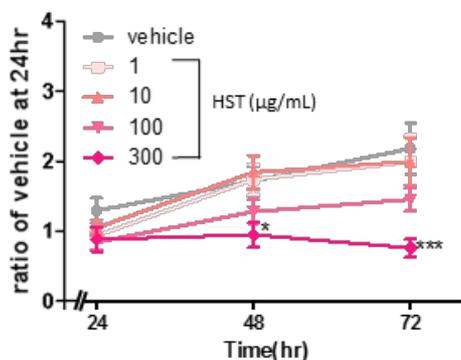
## ② がん細胞増殖能に対する半夏瀉心湯の効果解析

がん細胞株 HSC-4、SCC-25、DLD-1、MKN-45、MCF-7 に半夏瀉心湯（以下 HST）1-300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を処置し、Cell Counting Kit-8 を用いて吸光度測定を行うことにより生細胞の割合を評価した。各がん細胞株における、細胞増殖への半夏瀉心湯の影響については以下の通りである。

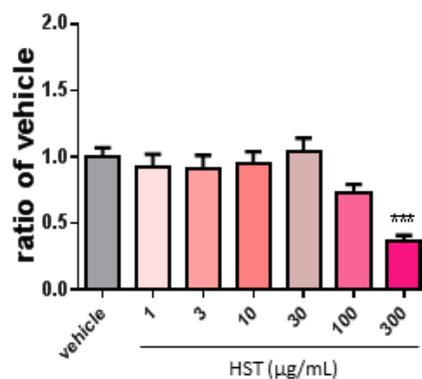
## 1) HSC-4（ヒト舌癌扁平上皮細胞）

HST 300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ （48、72 時間後）は細胞増殖を抑制していた（Fig.A）。また 72 時間処置後、HST300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で有意にがん細胞の増殖を抑制した（Fig.B）。

(A) 経時的な増殖能の変化



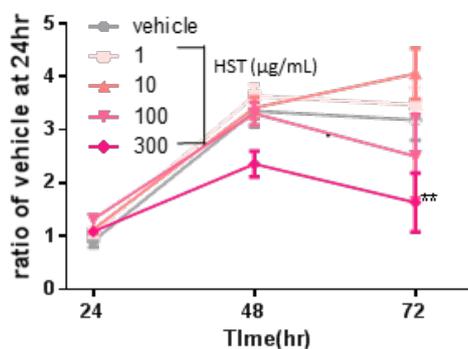
(B) 濃度による増殖能の変化



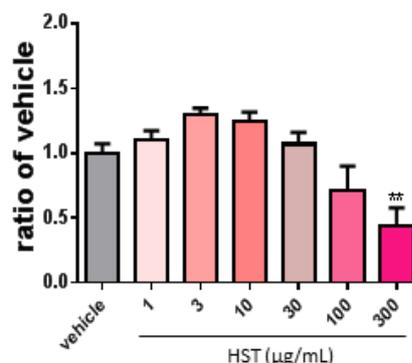
## 2) SCC-25（ヒト舌癌扁平上皮細胞）

HST 300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ （72 時間後）で有意な抑制を示した（Fig.A）。また 72 時間処置後、HST300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で有意にがん細胞の増殖を抑制した（Fig.B）。

(A) 経時的な増殖能の変化



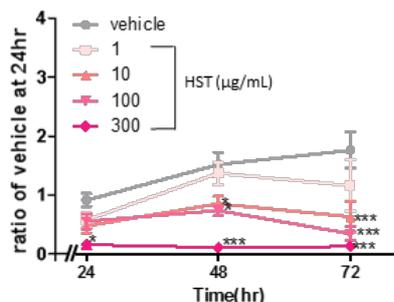
(B) 濃度による増殖能の変化



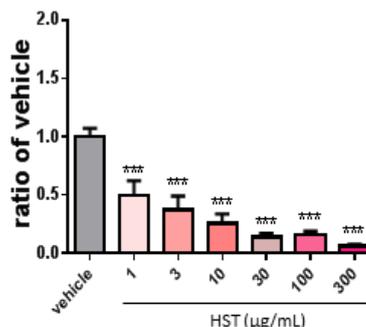
## 3) DLD-1 (ヒト大腸癌上皮細胞)

HSTは300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (24、48、72 時間後) および、10、100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (48、72 時間後) で有意な抑制がみられた (Fig.A)。また72 時間処置後、HSTの1、3、10、30、100、300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度において、がん細胞の増殖を有意に抑制した (Fig.B)。

(A) 経時的な増殖能の変化



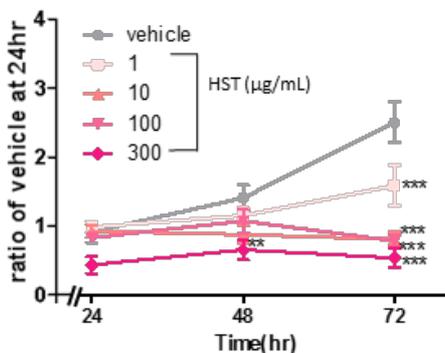
(B) 濃度による増殖能の変化



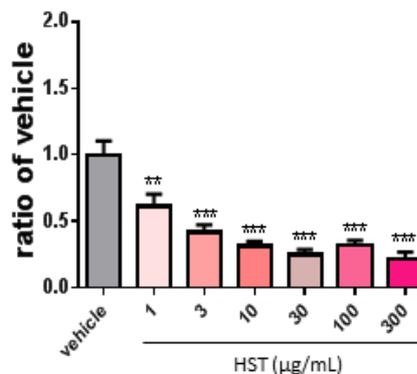
## 4) MKN-45 (ヒト胃癌上皮細胞)

HST 1、300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (72 時間後) および、10、100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (48、72 時間後) で有意な抑制が見られた (Fig.A)。また72 時間処置後、HSTの1、3、10、30、100、300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度において、がん細胞の増殖を有意に抑制した (Fig.B)。

(A) 経時的な増殖能の変化



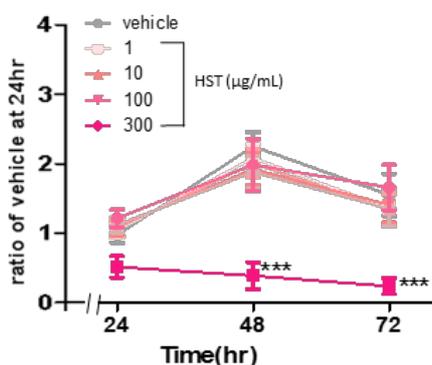
(B) 濃度による増殖能の変化



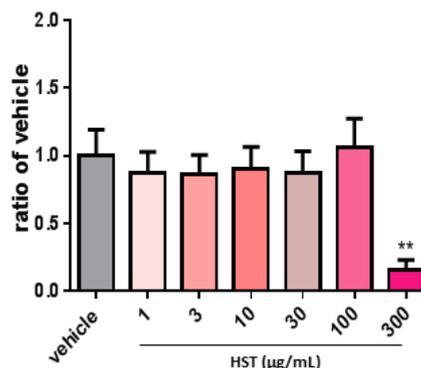
## 5) MCF-7 (ヒト乳癌上皮細胞)

HSTは300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (48、72 時間後) で有意ながん細胞抑制が見られた (Fig.A)。また72 時間処置後、HST300  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で有意ながん細胞の増殖を抑制した (Fig.B)。

(A) 経時的な増殖能の変化



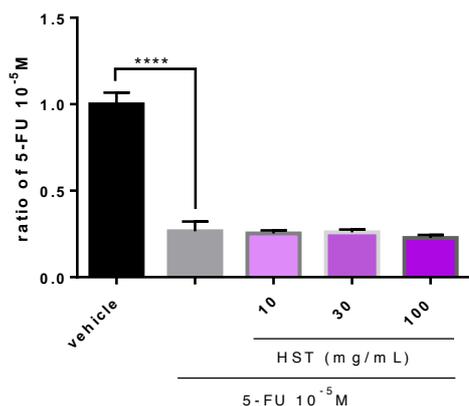
(B) 濃度による増殖能の変化



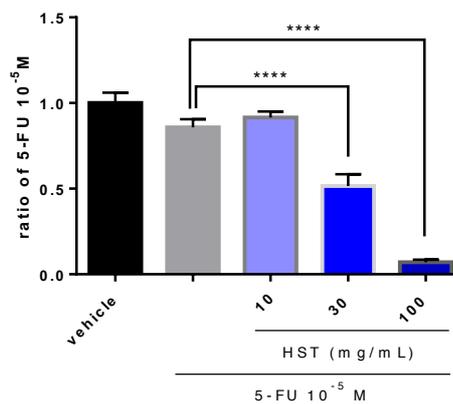
### ③ 抗がん剤のがん細胞増殖抑制作用に対する HST の影響

HSC-4、SCC-25 に抗がん剤 5-FU ( $10^{-9}$ ~ $10^{-4}$  M) および HST (1-300  $\mu$ g/mL) を処置し、Cell Counting Kit-8 を用いて生細胞の割合を評価した。その結果、HST のどの濃度においても抗がん剤の作用は抑制されず、むしろがん増殖抑制作用を増強させることが明らかとなった (Fig.A,B)。

(A) HSC-4



(B) SCC-25



#### 【考察】

半夏瀉心湯は、実験に用いたすべてのがん細胞の増殖を促進せず、むしろ抑制傾向を示した。また半夏瀉心湯は、今回の細胞実験系において、抗がん剤 (5-FU) のがん細胞抑制効果に何ら影響を与えなかった。臨床においてがん患者が半夏瀉心湯を服用する際、少なくともがん治療に悪影響を及ぼす作用は見られず、安全に、安心してがん患者に使用することができると考えられた。

#### IV 今後の課題

本研究により、緩和療養中のがん患者の口腔不快事象に対して半夏瀉心湯の含嗽が症状緩和に有効である可能性、また含嗽の受け入れに関しても十分臨床の現場での使用に耐えること、蜂蜜の併用により受け入れはさらに向上する可能性があることが示唆された。

また平行して行われた基礎実験により、半夏瀉心湯はがん細胞の増殖、および抗がん剤によるがん細胞抑制効果に影響を与えないことも明らかとなり、がん患者に対して安全かつ安心して使用できることが示唆された。しかし今後の課題として2つの点が考えられた。

1) 終末期を含めた、緩和領域での臨床研究の患者エントリーの難しさを考慮した研究プロトコルの構築

終末期を含めた、緩和療養中のがん患者を対象とした臨床研究は、患者の状態の特異性により研究へのエントリー自体が難しく、またエントリーされたとしても急激な状況の変化などによる脱落が多いため、研究の遂行、完遂が難しい。本研究でも、口腔内の調査を行なった症例は114名に達したが、その中で研究にエントリーできた症例は現時点で13例であり、当初の予定の半数弱となった。これに関しては、1年以内に予定登録症例の40症例に達するよう、責任をもって研究を継続し、最終研究結果が出次第改めて報告をさせて頂きたい。

また緩和領域での臨床研究を円滑に遂行するためには、エントリーの困難さを考慮し、リクルートの方法や、多施設での共同などの様々なアプローチは必要不可欠であると思われた。そのようなアプローチのノウハウを共有するために、国立がん研究センターの「J-SUPPORT」などの支援のもと、指導や意見を受けながら研究プロトコルを構築するシステムを活用することなどが、今後 緩和領域の研究において重要な課題であると考えられた。

## 2) 口腔不快事象への対策として、半夏瀉心湯以外の漢方薬の有効性の検討

半夏瀉心湯は、口内炎に対して保険適用があり、日常よく用いられる漢方薬ではある。しかし、黄連湯、茵陳蒿湯、小柴胡湯、黄連解毒湯、温清飲、甘草湯、白虎加人参湯、立効散、十全大補湯、柴苓湯、五苓散、麦門冬湯、桂枝茯苓丸、補中益気湯、六君子湯、加味逍遙散など、一般診療上、有効性が指摘され口内炎に使用されることが多い漢方薬は他にも数多く存在し、その一部は保険診療の適用を得ているものもある。

口内炎に限らず、口腔の不快感や口腔乾燥、味覚異常などの様々な口腔の苦痛症状に対して、このような半夏瀉心湯以外の漢方薬も、高いコンプライアンスで有効性を示す可能性がある。今後の研究で、作用機序の解明や、質の高い科学的エビデンスによる有効性の担保などが課題となると考える。

## V 研究の成果等の公表予定(学会、雑誌)

本研究の結果は、以下の学会で発表の予定である。

発表学会：第23回日本緩和医療学会学術大会(2018年6月15~17日、神戸)

演題名：緩和療養中のがん患者の口腔不快事象に対する半夏瀉心湯と蜂蜜の含嗽による有効性の検討発

発表学会：第91回日本内分泌学会(2018年4月26~28日、宮崎)

演題名：がん患者のQOL向上のための漢方薬の応用~口内炎治癒を促進する半夏瀉心湯の作用メカニズムの解明~