

漢方薬・半夏瀉心湯の抗腫瘍効果 — 3例の初期口腔癌患者の例

瀧田正亮¹ 高橋真也¹ 西川典良¹ 京本博行¹
宮城佳美² 仙崎英人² 池谷武彦²

大阪府済生会中津病院 歯科口腔外科¹ 病理診断科²

抄録

半夏瀉心湯 (TJ- 14) を投与した症例 1 : 82歳・女性 (頬粘膜扁平上皮癌), 症例 2 : 73歳・女性 (舌扁平上皮癌), 症例 3 : 79歳・男性 (舌扁平上皮癌) において, 無症状に経過 (症例 1), 疼痛消失例 (症例 2, 症例 3) を提示した。3例はいずれも早期に発見された例であり, 半夏瀉心湯の抗炎症, 抗菌作用, 抗酸化作用等が有効に作用したものと思われた。

Key words : 漢方薬 口腔細菌 抗炎症 口内炎

はじめに

癌患者に対する漢方薬は厚生労働省でも支持療法の一つとして推奨されており¹, 大阪市内の癌専門医療機関でもその普及に向けて地域ぐるみで取り組まれている²。現在148処方薬価が保険収載されている漢方薬のなかには抗腫瘍作用を示す報告が見られ³, われわれも漢方薬投与の口腔癌患者において抗腫瘍効果と思われる所見を経験している^{4,5}ので, 最近経験した例3例についても報告する。

症 例

症例 1 : 82歳・女性で既往歴には高血症 (降圧剤内服により安定) を有する。本例は2年前にかかりつけ歯科医から紹介を受け左側上顎歯肉疣贅癌の切除を行い経過観察中に, 同側頬粘膜に径 3 mm 程度の乳頭状の粘膜肥厚が見られ生検により扁平上皮癌と診断された (図 1)。根治的切除を勧めたが, 患者は自覚症状がないことを理由に経過観察を希望されたので, 義歯 (765 | 34567 および 765431 | 234567 に局部床義歯が装着) による同部への慢性刺激を防ぐための咀嚼および口腔衛生指導を行うとともに半夏瀉心湯 (TJ- 14) 7.5 g × 14日 / 月 (適宜白湯で溶解し患部に暫く含む内服) を投与し観察した。1年7ヶ月後に同部に口内炎様の所見を認めたため, 再び生検を行い扁平上皮癌と診断

された。その後1年を経過するが肉眼的には明らかな変化を認めない。2回目の生検の病理組織学的所見では, 腫瘍間質中にリンパ濾胞の形成を伴う著明なリンパ球浸潤が観察された (図 1-C)。その後も口内炎様所見の出現時には適宜細胞診を行っているが, 判定は陰性また異型扁平上皮にとどまっており (図 2), 現在も半夏瀉心湯を適宜投与し観察を続けている。尚, 左側上顎歯肉疣贅癌切除後2ヶ月後のPET検査で両側肺門・縦隔リンパに集積が認められ呼吸器内科でフォローをされているが, こちらも変化なく経過している。

症例 2 : 73歳・女性, 緑内障の既往を有し, 3年前に左側舌縁部の「ざらざら感」を主訴に, かかりつけ歯科医から紹介された。口唇乾燥, 左側咬筋の圧痛 (ブラキシズムによる), 更に肩こり症状が強く片側咀嚼の習慣が見られる患者であるが, 視・触診上当該舌には異常を認めず舌痛症と診断した。生活習慣の改善と症例 1 と同様に半夏瀉心湯 7.5g / 日を約3ヶ月間 (計 196日) 投与し訴えは消失した。患者は9ヶ月後に再発のため再来した。前回同様に半夏瀉心湯の投与と咀嚼指導を行い症状は改善したが, 再診1ヶ月目に[5]相当舌縁部に径約5mmの白色病変 (細胞診陰性) を認め, 扁平苔癬の臨床診断のもとに半夏瀉心湯による投薬治療を行い症状は消失した。しかし, その8ヶ月後

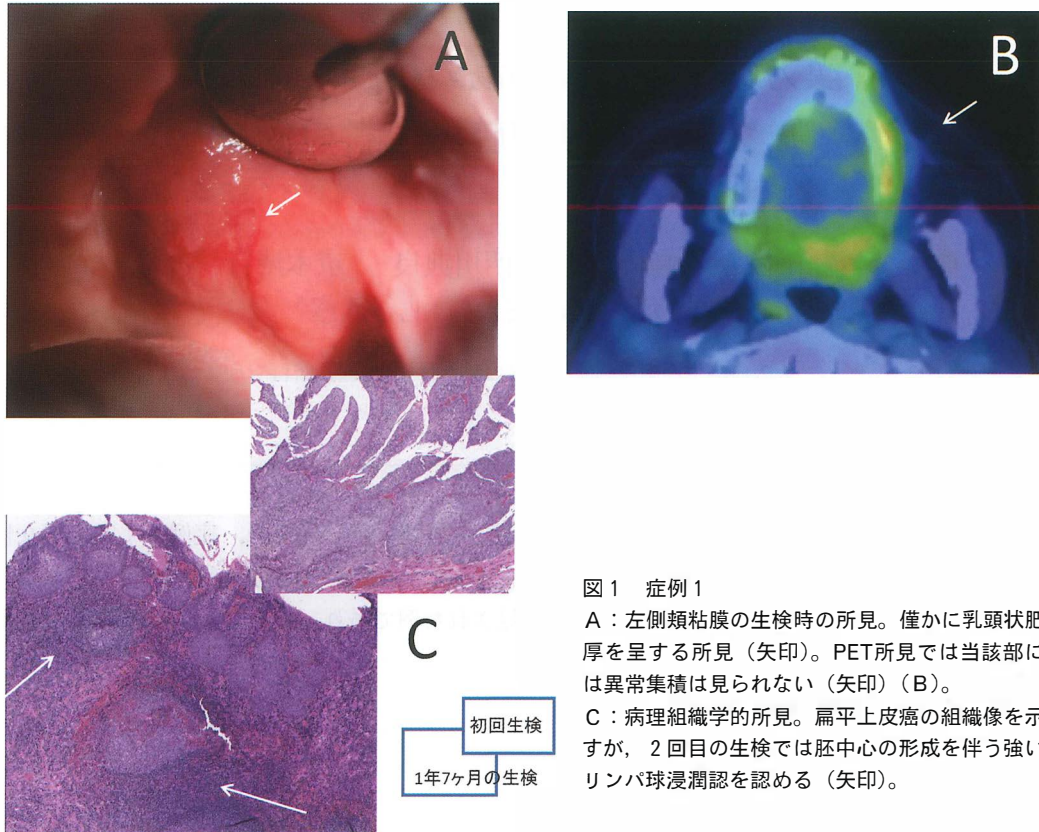


図1 症例1
 A：左側頬粘膜の生検時の所見。僅かに乳頭状肥厚を呈する所見（矢印）。PET所見では当該部には異常集積は見られない（矢印）（B）。
 C：病理組織学的所見。扁平上皮癌の組織像を示すが、2回目の生検では胚中心の形成を伴う強いリンパ球浸潤を認める（矢印）。

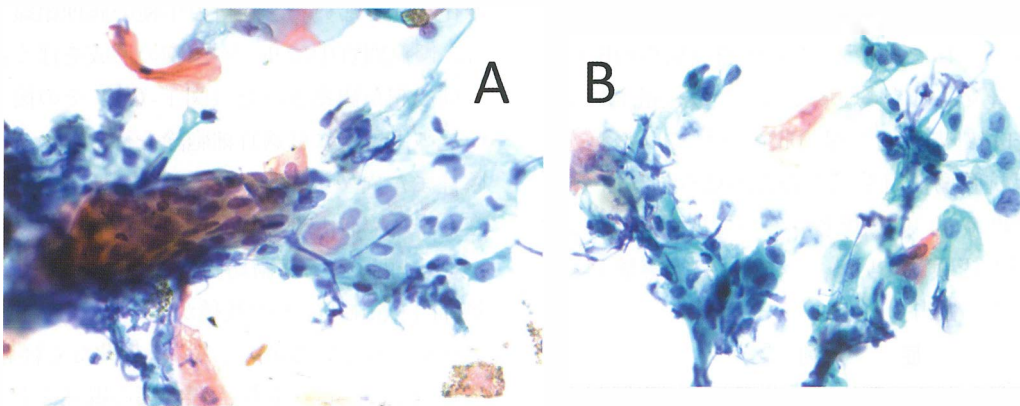


図2 症例1の細胞診の所見
 A：陽性時の所見。推定組織型扁平上皮癌
 B：生検後観察中の所見。推定組織型異型上皮
 適宜細胞診を行いフォローを行っているが、陰性所見が見られることもある。

に刺激痛の訴えが強くなり再度行った細胞診の結果は良悪判定困難であったため、生検を実施し扁平上皮癌と診断されたので切除を行った（pT1N0M0）（図3-1）。扁平上皮癌の診断から手術までの期間（85日）は半夏瀉心湯7.5g/日を継続投与した。切除組織の病理組織学的所見の特徴として腫瘍実質の深部では筋層との境界が明瞭化しており、Annerothらの口腔扁平

上皮癌組織学的悪性度スコア⁶では生検時に疑われた浸潤様式2は浸潤様式1に減点評価され、扁平上皮癌特有の深部への浸潤像は見られなかった（図3-2 B, C）。以後1年を経過するが再発、後発転移なく良好である。
 症例3：79歳・男性で、既往歴として気胸、胃ポリープ切除、前立腺癌手術、発作性心房細動に対するアブ

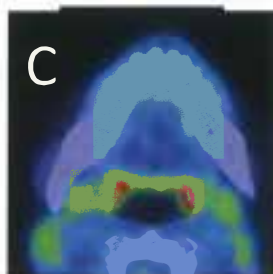
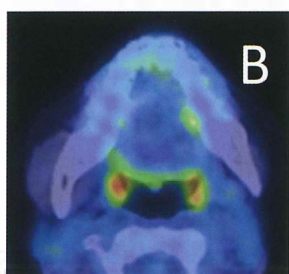
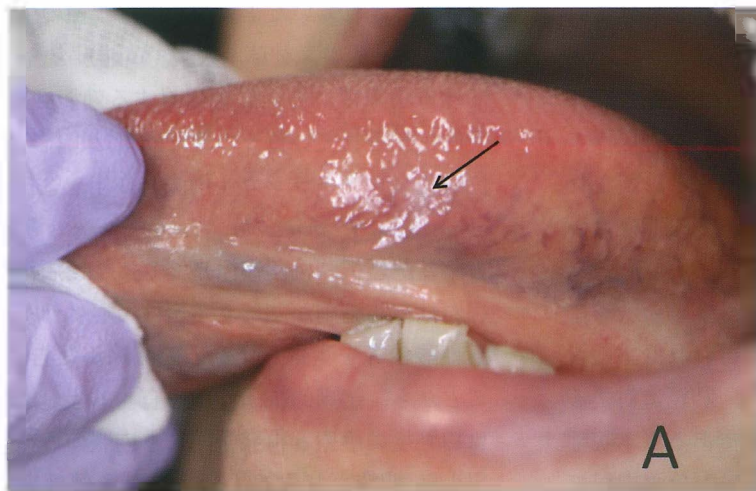


図3-1 症例2の肉眼所見とPET所見
 A：生検時の所見，約5mmの白色病変を示す（矢印）。
 B：生検時のPET所見，図Aに一致する箇所に集積を認める。
 C：術後3ヶ月後のPET所見。集積は消失している。

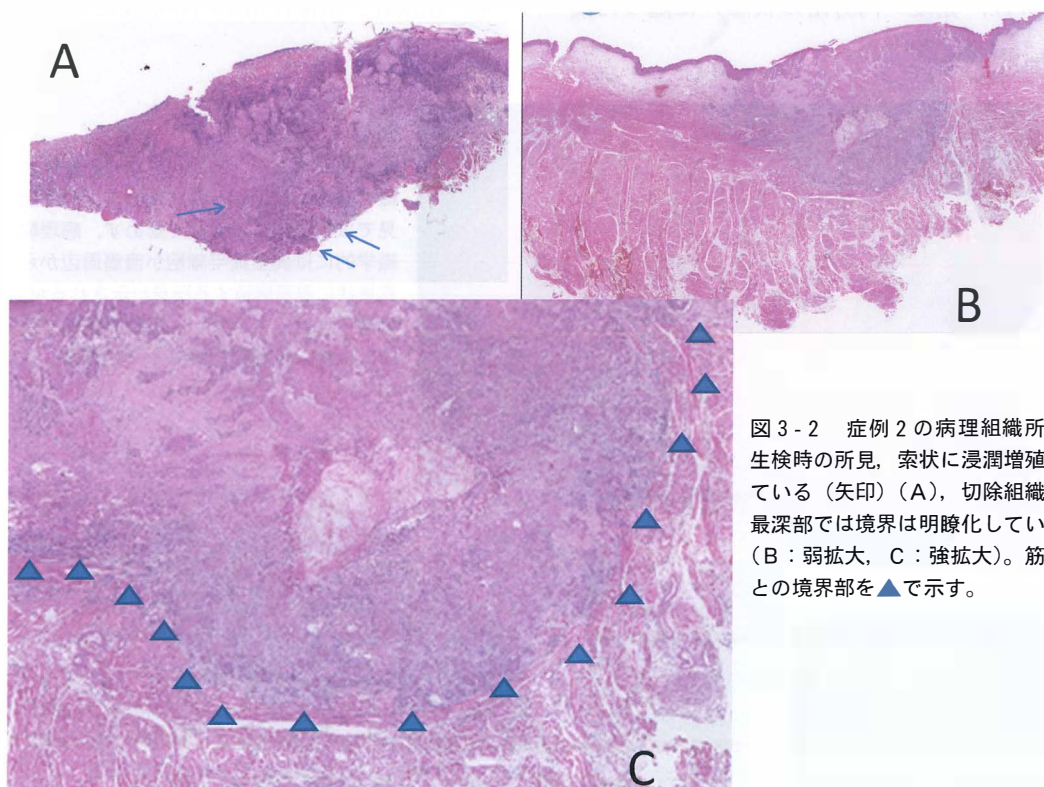


図3-2 症例2の病理組織所見
 生検時の所見，索状に浸潤増殖している（矢印）（A），切除組織の最深部では境界は明瞭化している（B：弱拡大，C：強拡大）。筋層との境界部を▲で示す。

レーション治療、変形性膝関節症等があり、最近は間質性肺炎のため内科クリニックでフォローを受けていた。当科には当初右側軟口蓋部の白色病変として紹介を受け扁平苔癬としてフォローしていたが、左舌縁部に45咬頭鋭縁の刺激による口内炎が出現し細胞診で扁平上皮癌疑陽性、生検により扁平上皮癌と診断された(図4-1)。直ちに切除を予定したが、PET検査の結果で原発性肺癌の所見の他、上行結腸と右側副腎にも異常集積が見られた(図4-2)。上行結腸の病巣に対して本院消化器内科で内視鏡切除が行われ低悪性管状腺腫と診断された(癌遺残なし)後、肺癌に対する手術を受けられ、現在術後経過観察中である(本院呼吸器外科)。副腎に対しても本院糖尿病内分泌内科で観察されている。舌癌に対しては当該部の歯の形態修正を行い半夏瀉心湯7.5g×14日/月(症例1と同様の用法で適宜)で疼痛は消失したため、患者は半夏瀉心湯の内服による観察を希望され外来フォロー中である(図4-3)。

考 察

漢方薬は種々の生薬を原材料として配合された薬剤であり、添付書に記載されている効能以外の効果も口腔領域では知られている⁷。患者ごとに異なる証(すなわち自律神経、免疫・内分泌の状態)⁸に随った漢

方治療と全人的要因も背景にあるのだろうか。今回3例に投与されていた半夏瀉心湯は7種の生薬(半夏、黄、乾姜、人參、甘草、大棗、黄連)を含有し口内炎、慢性胃腸障害、神経症等に対する効能を有する⁹。一般的に知られているその薬理効果は①抗炎症作用、②抗酸化(フリーラジカル消去)作用、③抗菌作用(*P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythensis*等を含むグラム陰性菌選択的抗菌作用)そして④鎮痛作用である⁹。病原性口腔細菌が関与する慢性炎症はサイトカインや活性酸素等を産生し発癌との関係が報告されている¹⁰ことから、選択的抗菌作用を有する半夏瀉心湯の効能は口腔癌の治療と再発予防にも内服のみならず外用効果^{11,12}が期待され得る。提示した3例はいずれもかかりつけ歯科医から紹介された例であり、かかりつけ歯科医による口腔衛生が良好に保たれ早期に発見された点が重要と思われる。すなわち、口腔衛生状態が良好で、早期に発見された例では半夏瀉心湯の抗腫瘍効果が発揮される可能性が高いと考えられた。症例1は上顎義歯による頬粘膜への慢性機械的刺激(習慣性片側咀嚼)、症例2と3は当該下顎犬歯、小臼歯部咬頭鋭縁による慢性刺激(習慣性片側咀嚼)が慢性炎症の発癌に関係する誘引と考えるならば、いずれも半夏瀉心湯の抗炎症、抗酸化、抗菌作用が口腔粘膜に発生した初期癌の

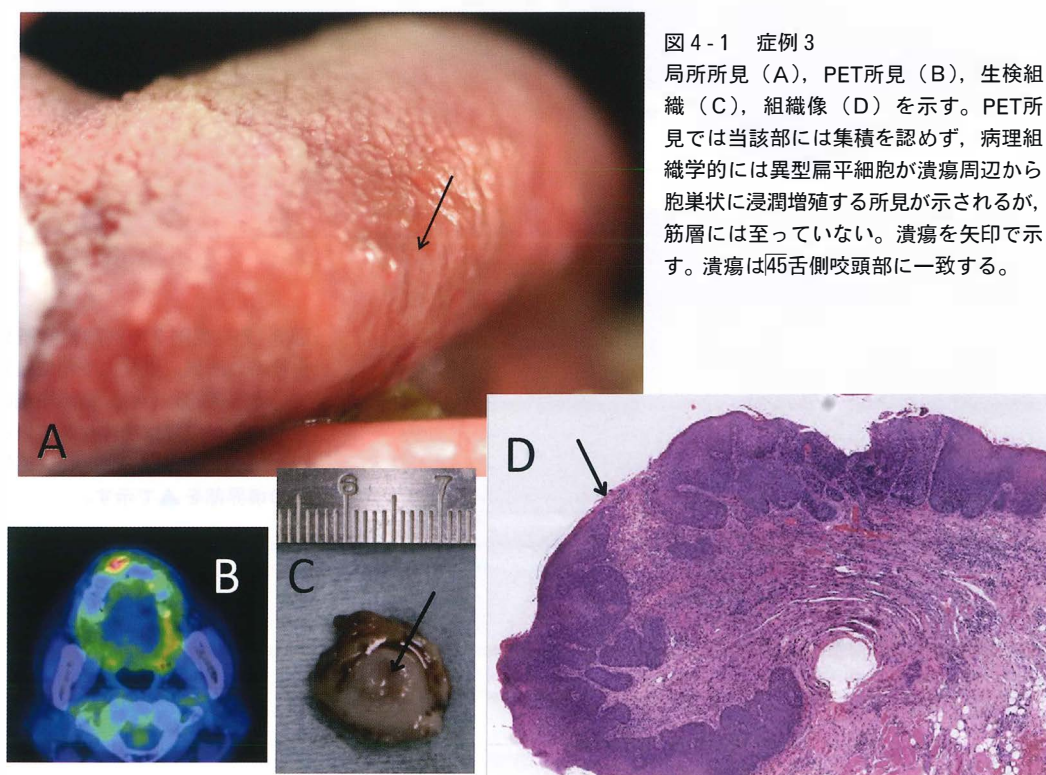


図4-1 症例3
局所所見(A)、PET所見(B)、生検組織(C)、組織像(D)を示す。PET所見では当該部には集積を認めず、病理組織学的には異型扁平細胞が潰瘍周辺から胞巣状に浸潤増殖する所見が示されるが、筋層には至っていない。潰瘍を矢印で示す。潰瘍は45舌側咬頭部に一致する。

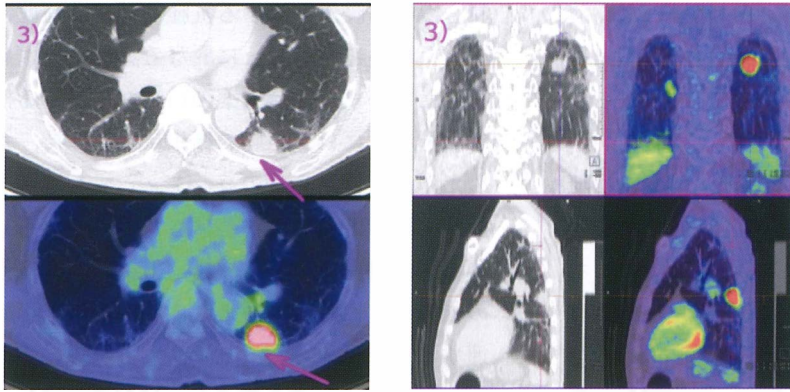


図4-2 症例3他臓器のPET所見
左側肺S6胸膜下(上段), 右側副腎(下段左), 上行結腸壁(下段右)の異常集積像を示す。

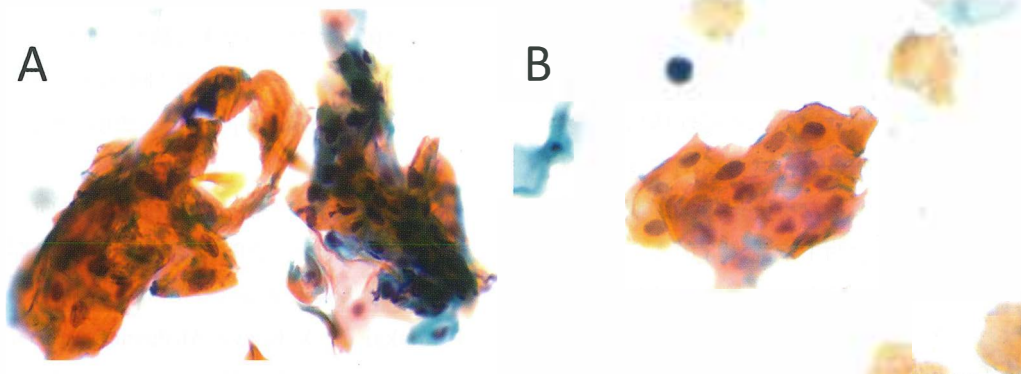
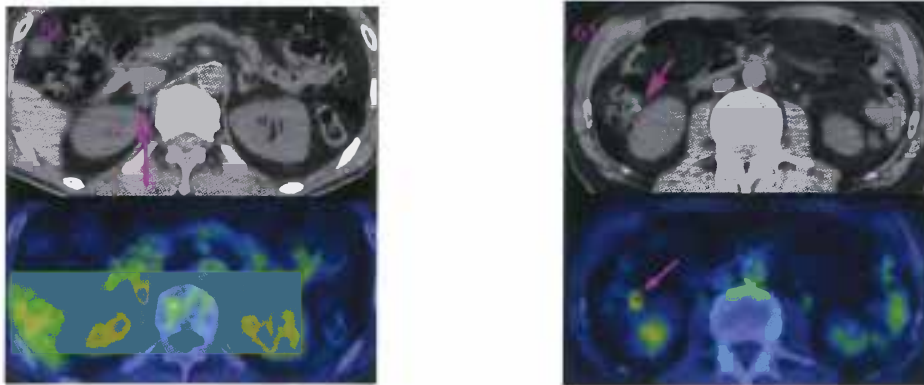


図4-3 症例3細胞診所見と現在の局所の所見
初回細胞診：疑陽性(A), 確定診断後6ヶ月後の細胞診：異型は乏しく(B), 潰瘍形成は消失し僅かな白斑が見られる(C)。

発育を抑制したものと考えられる。症例3の病理組織所見では、潰瘍直下には異型扁平細胞の増殖はなく潰瘍周辺部すなわち再生上皮の出現する部位から胞巣状に浸潤増殖する像が観察されている(図4-1D)ことからこの可能性が窺われる。

症例ごとの抗腫瘍効果についてみると、症例1は無症状に経過しており、症例3も他臓器癌の先行治療中に疼痛が消失し、細胞診でも明らかな癌細胞は見られない経過をたどっている(図4-3)。一方、症例2は症例1と症例3同様に咬合の調整と半夏瀉心湯の投与により手術前には疼痛は消失しており、手術材料の病理組織所見でも口腔扁平上皮癌特有の深部への浸潤増殖像が消失し、深部での正常組織との境界はあたかも良性腫瘍の如く明瞭化していた。これは十全大補湯投与舌癌患者(既報告)⁴でも見られた所見に類似している。症例2はその既報告例⁴ともに顕著な間質反応が見られないことから癌細胞に対する生体の免疫反応とは別の機序が背景にあるのではないかと推測された。一方、間質反応という点では症例1の組織像ではリンパ濾胞を形成する強いリンパ球浸潤が観察された点に注目される。この所見は正常頬粘膜では見られない所見であり、Annerothらの口腔扁平上皮癌の組織学的悪性度評価におけるリンパ球浸潤度では悪性度スコア4ポイント中1という最も低い評点になる⁶。

今回提示した3例からは、前述したように口腔衛生状態が良好に保たれ、義歯や歯による慢性機械的刺激の改善と食生活や睡眠習慣が改善される例では、半夏瀉心湯の抗炎症作用に関係した抗腫瘍効果が期待できる可能性が示唆される。症例1や症例3のように無症状もしくは疼痛が消失傾向にある高齢者や他臓器癌の治療を優先される患者の場合には、殊更半夏瀉心湯の有効性は高いと思われる。一方、症例2では、再診後一旦症状が消失していたものが8ヶ月後に疼痛が出現し扁平上皮癌と診断されたものであるが、疼痛出現のきっかけとして、スマートホンの操作に熱中するあまり、肩こり症状や不眠、ブラキシズムの自覚の訴えが強くなっていったことから、局所の発癌関連要因以外にも環境要因としてのストレス、食生活も含めた生活リズムに対する調整が半夏瀉心湯の有効性をより高めるのに重要な要因と思われた。なお、半夏瀉心湯の抗腫瘍効果については、基礎研究での報告はみられる¹³が臨床的には明らかにされていない。今回の3例については、症例1は無症状に経過し潰瘍形成を伴わない

例であり、症例2と3は潰瘍形成を伴っており、半夏瀉心湯の口腔癌に対する抗腫瘍効果の様態は冒頭でも述べたように患者ごとに異なる証に影響されるものと考えたい。また、漢方薬の口腔癌に対する抗腫瘍効果を引き出すには、口腔の衛生状態の保持、食生活を含めた生活習慣、心身のコンディション等への考慮と実践が必要であることが強調される。これらは口腔常在菌と腸内細菌叢の構成異常(disbiosis)¹⁴を予防するものであり、口腔細菌叢と腸内細菌叢のdisbiosisとが関連する疾患にオーバーラップする疾患の一つに癌も含まれていることにも視点を向けなければならないと思われる。

結 語

半夏瀉心湯投与の口腔癌患者(早期に発見された舌癌2例、頬粘膜癌1例)を提示して、半夏瀉心湯の有する抗炎症、抗酸化、抗細菌作用と抗腫瘍効果との関連性について考察した。また、同剤の効果の様態は患者ごとに異なる証により影響を受けることも推察した。

謝 辞

専門領域の立場からご尽力いただきました本院呼吸器内科長谷川吉則先生、呼吸器外科内野和哉先生そして消化器内科橋村弘毅先生に深謝いたします。

参考文献

1. 統合医療に対する厚生労働省の取組について(統合医療プロジェクトチーム第2回会合). 2010年4月<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0426-9a.pdf#search>
2. 大阪国際がんセンター: 医療従事者向け 大手前地区漢方セミナー(2017年度から1回/年開催) <https://oici.jp/hospital/news/1875/>
3. Sakai I: A Kanpo Medicine "Juzen-taiho-to" - prevention of malignant progression and metastasis of tumor cells and mechanism of action-. Biol Pharm Bull, 2000. 23: 677-688
4. Takita M, Furukawa S, Takahashi S, et al: A case report: Spontaneous regression of tongue cancer in terminal patient. 中津年報, 2011. 22: 212-217
5. 木下昌毅, 瀧田正亮, 梶野晃祐, 他: テガフル・ウラシルと十全大補湯の併用により特異な有効性が観察された舌がんの1例. Science of Kampo Medicine, 2016. 61: 9-12
6. Anneroth G, Batakis J, Luna M, et al: Review of the literature and a recommended system of

- malignancy in oral squamous cell carcinoma. Scand J Dent Res, 1987. 95: 229-249
7. 柿本保明：口腔領域の漢方治療. 会誌（大阪府病院歯科医会），2015. 47: 25-37
 8. 水嶋丈雄：漢方診療の実際 診断学；漢方治療の診断と実践. 三和書籍，東京，2012, p1-28
 9. 北島政樹（総監修）：半夏瀉心湯の薬効／薬理；作用メカニズム；Kampo Science Visual Review漢方の化学化. KKライフサイエンス，東京，2017, p80-81
 10. 佐々木 実，児玉芳豊，木村重信：口腔癌と*Streptococcus anginosus*感染. 岩医大歯誌，2013. 38: 45-52
 11. Kado S, Takita M, Tanaka K, et al: Efficiency of Kampo medicine for patients with unidentifiable oral complains - Perspective of dental residents. 中津年報，2014. 25: 215-218
 12. 松浦一郎：FOLFOX, FOLFIRIによる口内炎，下痢，便秘などの副作用の発現時期と半夏瀉心湯の臨床効果の検討について. Prog Med, 2012. 32: 626-627
 13. 宮下知治，武居亮平，牧野 勇，他：逆流自然発癌モデルを用いた慢性炎症から発癌過程での微小環境の解明とその抑制. 第26回日本がん転移学会学術集会総会プログラム集，2017. 59
 14. 山崎和久：歯周病と全身疾患の関連 口腔細菌による腸内細菌への影響. 化学と生物，2016. 54: 633-637

Antitumor effect of Hangeshashinto: TJ-14 administration: Three cases reports of early oral squamous cell cancer patients²

Masaaki Takita¹, Shinya Takahashi¹, Noriyoshi Nishikawa¹, Hiroyuki Kyomoto¹
Yoshimi Miyagi², Hideo Senzaki² and Takehiko Ikeya²

Department of Dentistry and Oral Surgery¹ and Department of Pathology², Saiseikai Nakatsu Hospital Osaka

We present three patients with early oral squamous cell cancer who underwent Kampo Hangeshashinto: TJ-14 administration. Patient 1: cancer of buccal mucosa (82-year-old woman), patient 2: tongue cancer (73-year-old woman), patient 3: tongue cancer (79-year-old man). The agent was administered as appropriate for each patient, at 2.5 to 7.5 g/day. Patient 1 was asymptomatic, and the other two patients showed the complete resolution of pain. Antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant effects of Hangeshashinto: TJ-14 are considered effective antitumor effects in early oral squamous cell cancer patients.