

## シンポジウム II

### 「日本の漢方医学と代替医療 —21 世紀のイメージを求めて—」

#### 1. 抗癌剤の副作用に対する漢方薬の軽減効果に関する研究

杉山 清 (星薬科大学 薬動学教室)

【緒言】 シスプラチン (CDDP) は、睾丸腫瘍、卵巣癌、膀胱癌、子宮癌をはじめ、種々の固形癌に対し幅広い抗腫瘍効果を示す抗癌剤であり、現在我が国をはじめ世界中で汎用されている。しかしながら、腎毒性、嘔吐、悪心、骨髄毒性などの強い副作用を誘発し、このため連続投与が制限されている。近年、我々は漢方薬十全大補湯が、CDDP の抗腫瘍効果を減弱することなく、その腎毒性、骨髄毒性などを軽減することを動物実験において明らかにした。本シンポジウムでは、CDDP の副作用に対する漢方薬の軽減効果についての基礎研究の結果を述べる。

【結果及び考察】 1) スクリーニング：我々は CDDP の副作用を漢方的にとらえ、スクリーニングの対象とする漢方薬の的を絞り、合理的に薬効を評価することを計画した。すなわち、CDDP による食欲不振は消化器系機能（気）の衰えた状態（気虚）をとらえ、疲労感、体重減少は消化器系の機能の低下とともに栄養の運搬能や異化能（血）の低下した状態（血虚）、貧血は同様に血虚をとらえ、また尿量減少は水毒をとらえた。漢方では、これらの病態に対して、補気薬、補血薬（以上補薬）及び利尿薬を適用する。そこで補薬及び利尿薬を選択し、CDDP の副作用に対する軽減効果の評価した。我々が使用した動物モデルにおいては、CDDP 投与により腎毒性の指標の BUN 値はコントロール群に比べ約 4 倍上昇し、重篤な腎障害が誘発された。それに対して、十全大補湯、当帰芍薬散、補中益気湯、八味地黄丸（以上補薬）、猪苓湯、五苓散、苓桂朮甘湯、防已茯苓湯（以上利尿剤）を併用すると、BUN の上昇はほぼコントロール値まで低下した。これらの効果は CDDP の毒性軽減を目的に現在使用されている利尿剤フロセミド (20 mg/kg/day) と同程度であった。骨髄毒性に関しては、六君子湯以外の補薬は良好な軽減効果を示したが、これらに比べ利尿薬の効果ならびにフロセミドのそれはいくぶん劣るものであった。2) 有効成分の探索：まず、CDDP の誘発する腎毒性に対する十全大補湯の軽減効果に関連した有効成分を検索した。その結果、十全大補湯に含まれる生薬の中では、当帰が腎毒性軽減効果発現において重要な役割を担っていることが明らかになった。次いで、当帰中の有効成分を探索し、腎毒性軽減物質としてリンゴ酸ナトリウム (SM) を単離した。3) 腎毒性軽減機序：まず、CDDP 由来血漿タンパク非結合型 Pt の血中動態を検討し、SM と CDDP 併用時において血中 Pt 半減期が延長することを見出した。このことより CDDP と SM は生体内で反応し、タンパク結合能の低い化合物を形成している可能性が示唆された。そこで、この CDDP と SM との反応により生成が予想される化合物 diamminoplatinum (II) malate (DPM) の血中での検出を試みた。その結果、DPM が血中に存在することを明らかにした。次いで、DPM の効果を詳細に検討したところ、DPM は CDDP と同程度の抗腫瘍効果を示すものの、腎毒性はほとんど示さないことがわかった。これらの知見より、SM は血中あるいは組織内で CDDP の一部と結合し、DPM を形成することにより、抗腫瘍効果に影響を与えずに腎毒性を選択的に軽減しているものと推定された。

【結語】 十全大補湯より、CDDP の腎毒性に対する軽減物質として SM を単離し、その有効性ならびに作用機序を明らかにした。