

## &lt;特集「漢方療法の最新情報」&gt;

## がん化学療法に伴う副作用に対する漢方薬の有用性

吉田 直久<sup>\*1,2</sup>, 田口 哲也<sup>1,3</sup>, 伊藤 義人<sup>2</sup><sup>1</sup>京都府立医科大学附属病院化学療法部<sup>2</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学<sup>3</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌乳腺外科学

## Efficacy of Kampo Medicine for Side Effect of Anti-cancer Drug Therapy

Naohisa Yoshida<sup>1,2</sup>, Tetsuya Taguchi<sup>1,3</sup> and Yoshito Itoh<sup>2</sup><sup>1</sup>*Outpatient Cancer Therapy Center, Kyoto Prefectural University of Medicine*<sup>2</sup>*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*<sup>3</sup>*Division of Endocrinological and Breast Surgery,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

## 抄 録

抗がん剤治療において患者の副作用の種類や程度を把握することは非常に重要である。本学附属病院外来化学療法センターで患者の網羅的副作用把握のために使用している症状チェックシートを用いた8424例の結果では、頻度の多い症状として痛み(28.4%)、末梢神経障害(25.0%)、湿疹(24.9%)が挙げられた。一方で悪心(4.4%)、嘔吐(1.0%)は頻度の低い副作用であった。これらの副作用に対する支持療法は種々行われているが、看護ケアや西洋薬で十分な効果が得られないことも少なくはない。昨今支持療法における漢方薬のevidenceが得られつつある。本稿では末梢神経障害に対する牛車腎気丸、口内炎に対する半夏瀉心湯、食欲不振に対する六君子湯、便秘に対する大建中湯の効果などについて詳説する。

キーワード：外来化学療法，副作用，漢方薬，牛車腎気丸，半夏瀉心湯。

## Abstract

In anti-cancer drug therapy, it is important to know various kinds of side effects for it and their grade. We previously analyzed details of side effects in 8424 cases receiving anti-cancer drug therapy in our center. The most frequent side effect was pain (28.4%) following peripheral neuropathy (25.0%) and eruption (24.9%). On the other hand, nausea (4.4%) and vomiting (1.0%) were rare side effects. Various supportive therapies such as western-style medicine and nursing care are performed for these side effects. However, their effectiveness are not enough in some cases. Recently, the evidence of Kampo medicine has been achieved as supportive therapies. In this chapter, we explained the effectiveness of Goshajinkigan for peripheral neuropathy, Hangeshashinto for oral mucositis, Rikkunshito for appetite loss, and Daikenchuto for constipation as supportive therapies for anti-cancer drug therapy.

**Key Words:** Kampo medicine, Side effect, Anti-cancer drug, Goshajinkigan, Hangeshashinto.

---

平成28年1月9日受付

\*連絡先 吉田直久 〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上の梶井町465

naohisa@koto.kpu-m.ac.jp

## 緒 言

抗がん剤治療は、薬剤の開発やそれに伴う新たな治療法の確立が年々なされており、多くの癌腫において生存期間の向上がえられつつある。また、本邦の高齢化によりがん患者数も増加しており2015年の統計予測では罹患者数98万人、死亡数37万人と前年に比してそれぞれ10万例、4千人増加している<sup>1)</sup>。本学附属病院外来化学療法センターにおいても平成27年の利用者数は8000人を超え年々確実に増加してきている。患者数の増加、治療法が多様化する中で、副作用の内容や程度も多岐に及んでおり、患者状態の把握や副作用に対する支持療法の確立が肝要である。実臨床において種々の支持療法が行われているが、その中で漢方薬が著明な効果を発揮するものも少なくはない。本稿では、当センターにおけるがん化学療法に伴う副作用の現況および各種副作用に対する漢方薬を用いた支持療法について詳説する。

### がん薬物療法における副作用の現況

本学附属病院外来化学療法センターでは副作用の網羅的な把握のために症状チェックシートを用いている<sup>2)</sup>。これは治療前の待ち時間を利用し患者自身にアンケート形式で副作用について記入してもらうものであり、痛み、便秘、下痢、口内炎、悪心、嘔吐、末梢神経障害(感覚・運動)、湿疹、味覚異常、倦怠感の程度を確認する独自の取り組みである。痛みについてはNumerical rating scale (NRS)を用いて0(まったくない)~10(激痛)で評価している。それ以外はNCI-CTC ver.4にもとづいて5段階評価とし、Grade 0は症状なし、Grade 1は軽度の症状だが自制範囲内、Grade 2は中等度の症状で治療が必要なもの、Grade 3は中等度の症状で早急な治療が望ましいもの、Grade 4は重度で致命的な状態としている<sup>3)</sup>。2013年1月より2013年12月に当センターを利用した8424例(平均年齢67.9±10.7歳)の解析結果を提示する。癌腫の内訳は消化器癌が32.3%と最も多く、続いて乳癌20.8%、血液腫瘍17.8%であった<sup>4)</sup>。頻度の高い副作用

は、痛み(28.4%)、末梢神経障害(25.0%)、湿疹(24.9%)、および倦怠感(24.7%)が挙げられた(表1)。またGrade 2の頻度の高い副作用は、便秘(52.5%)および口内炎(39.2%)が挙げられた。また、Grade 3は、嘔吐(16.5%)および末梢神経障害(15.8%)の頻度が高かった。これらの副作用についてはより一層の支持療法の強化が望まれた。痛みは、28.4%に認められ、そのうちNRS1-3と比較的軽度のものが76.7%であったが、一方でNRS4以上の中等度以上の痛みが23.3%であった。次項以降で各種副作用に対する漢方薬を用いた支持療法を解説する。

### 漢方薬を用いた支持療法

漢方薬の処方、患者の診察から気虚を診断しそれに対する補気剤(身体に力をつけ、気虚を改善する)という独特の理論に基づく。しかしながらそれらの知識が十分でなくても西洋薬を処方するのと同じように症状対象療法というような処方でも十分効果を得ることができる。また漢方薬のエビデンスについても昨今多くの報告によりその効果の裏付けがなされている。大腸癌術後の抗がん剤治療におけるEBMに基づいた漢方薬による支持療法を例に挙げると、術後の便秘には大建中湯、治療後間もない下痢や口内炎に対する半夏瀉心湯、3か月経過しても四肢のしびれに対する牛車腎気丸、経過中の食欲不振に六君子湯、倦怠感に補中益気湯、骨髄抑制に十全大補湯といったように各種症状に対して漢方薬による対応が可能である(図1)。

#### 1. 末梢神経障害

原因薬剤としてタキサン系薬剤、プラチナ系薬剤(シスプラチンやオキサリプラチンなど)、ビンカルカロイド薬剤(ビンクリスチンなど)、およびプロテアソーム阻害剤のボルテゾミブなどが挙げられる。発生機序は、タキサン系では微小管機能障害による軸索変性と脱髄とされ、プラチナ系薬剤は神経細胞体の障害を引き起こしそれにより末梢神経が障害されると考えられている<sup>5)</sup>。プラチナ系では、シスプラチンにおいては積算量が300 mg/m<sup>2</sup>を超えた際に

表1 症状チェックシートによる副作用の頻度と程度 (8424例)

症状	頻度(%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
痛み	28.4 2398			28.4 2398	
末梢神経障害	25.0 2106	53.8 1132	30.4 641	15.8 333	0
湿疹	24.9 2092	76.1 1592	21.7 453	2.2 47	0
倦怠感	24.7 2077	82.8 1719	17.1 355	0.1 3	0
便秘	22.1 1862	46.5 866	52.5 978	0.8 15	0.2 3
味覚異常	22.0 1854	87.1 1614	12.8 237	0.1 2	0.0 1
口内炎	15.0 1264	54.1 684	39.2 496	6.6 84	0
悪心	4.4 465	92.0 428	5.8 27	1.7 8	0.4 2
下痢	4.0 330	67.6 223	24.5 81	7.9 26	0
嘔吐	1.0 85	61.2 52	21.2 18	16.5 14	0.1 1

### 大腸癌におけるEBMに基づいた漢方薬の適応7処方

症例: 65歳男性, 直腸癌・多発肝肺転移と診断

1. 直腸の外科切除を施行したがやや便秘気味  
→ 大建中湯
  2. 化学療法2週間後口内炎が出現し食事ができず  
→ 半夏瀉心湯の含嗽
  3. 3か月経過し四肢のしびれが出現  
→ オキサリプラチンによるもの→牛車腎気丸
  4. 6か月経過し化学療法の内容変更  
下痢が出現→ イリノテカンによるもの→半夏瀉心湯
- 経過中の
5. 食欲不振→六君子湯
  6. 倦怠感→補中益気湯
  7. 骨髄抑制→十全大補湯

図1 大腸癌におけるEBMに基づいた漢方薬の7処方

オキサリプラチンでは780~850 mg/m<sup>2</sup>を超えた際に重篤な症状が起きるとされている<sup>6)7)</sup>。末梢神経障害の治療は、プレガバリン、トラマドール、Ca、Mg製剤の投与、ビタミンB12、抗けいれん薬などが実地臨床では用いられているが高いエビデンスレベルが得られているわけではない<sup>8)10)</sup>。その中でデュロキセチン酸塩についてはここ最近に抗がん剤使用患者における有効性が報告されておりその効果が期待されている<sup>11)</sup>。漢方薬としては、牛車腎気丸がASCOのガイドラインでも末梢神経障害への治療として紹介されており、タキサン系薬剤およびオキサリプラチンによる末梢神経障害に対する有効性について多数の報告がある<sup>12)16)</sup>。牛車腎気丸は10種の生薬を含有しており、その作用機序は成分の一つである附子がκオピオイド受容体を刺激することで痛覚伝達物質の遊離を抑制することや山薬や沢瀉がNO産生を促進し鎮痛に働くということが報告されている<sup>17)18)</sup>。タキサン系薬剤によるものに対しては乳がん患者に対するランダム化比較試験において牛車腎気丸群およびメチコバルを比較し有意に末梢神経障害の発症率(39.3% vs 88.9%, P<0.01)および重度の症状(grade 3)の発症率(18% vs 44%, P<0.01)が低下したことが報告されている<sup>15)</sup>。また、オキサリプラチンによるものに対しても国内20施設において89名のオキサリプラチンによる化学療法を行った大腸癌患者において8コースまでのGrade 2およびGrade 3の末梢神経障害の頻度が牛車腎気丸群においてプラセボと比較し頻度が低いことが報告されている(Grade 2 $\geq$ : 39% vs 51%, Grade 3: 7% vs 13%)<sup>12)</sup>。我々も当センターにおいてオキサリプラチンによる末梢神経障害に対して牛車腎気丸(ツムラ)の有効性について投与29例(男性17例, 女性12例, 平均年齢60.4歳)(投与群)と非投与44例との比較検討を報告している<sup>19)</sup>。オキサリプラチンの総投与量は投与群 vs 非投与群で1127 $\pm$ 390 mg vs 1134 mg $\pm$ 487mgとで差異はなく、非投与例では重症例(grade 3)を34.1%に認めたが投与例では6.9%に抑えられていた(P=0.04)。一方で現在あるしびれの症状が改善す

る例は24.1%であり非投与例との差異は認められなかった(表2)。また投与時期についての検討では末梢神経障害の症状発症後の投与でも症状発症前の予防的投与でも、いずれの投与においてgrade 3への悪化が抑えられた。また、その効果については4週間以上内服している症例でのみ認められていた。さらに投与例を91例まで蓄積した追加研究においては、牛車腎気丸の効果について、不変群、悪化群に分けて、背景因子(年齢, 男女比, BMI)の検討を行った(表3)。結果は、高齢およびBMIの小さい症例で有意に効果が得られにくい結果であった。以上をまとめると牛車腎気丸の末梢神経障害への使用の注意点は1. 症状軽減は24% (約4人に1人), 2. 4週間以上の投与で効果が期待できる, 3. 症状発症後・予防投与のいずれでもgrade3への進展を10%程度に抑える, 4. 高齢者やBMIが小さい症例では効果が得られにくいということが証明された(図2)。しかしながら、最近報告されたランダム化比較試験ではnegativeな結果も出ておりさらなる解析が必要と考える<sup>20)</sup>。

## 2. 口内炎

我々のセンターでの発症頻度は15%程度だが、入院治療も含めた化学療法全般ではその発症率は40%程度とされ、また頭頸部の放射線治療などの併用ではほぼ100%に発症するとされる<sup>21)</sup>。その発生機序は、抗がん剤治療や放射線治療によりフリーラジカルが発生しそれによる組織の酸化障害により口腔粘膜に炎症が発生するとされる。それによりTNF $\alpha$ やCOX2などが活性化されPGE2などの炎症性サイトカインが産生され痛みが生じ、また炎症を受けた粘膜に感染などが起きることで粘膜障害が悪化することがわかっている<sup>22)</sup>。臨床的には歯科受診や含嗽などの口腔内ケア、アズノール、ケナログといった薬剤が使用されているが難治性のものも少なくはない<sup>8)</sup>。昨今漢方薬の一つである半夏瀉心湯の口内炎に対する効果が注目されている。半夏瀉心湯は基礎研究においてCOX-2阻害薬と同程度にCOX-2の産生を抑えることが報告されている<sup>23)</sup>。また生薬のオウゴンの成分であるbaicalinやオウレンの成分であるberberine

表2 牛車腎気丸の末梢神経障害への効果

	牛車腎気丸 投与群	牛車腎気丸 非投与群	P値
症例数	29	44	
年齢, mean±SD	60.4±9.9	64.5±11.6	N.S.
性別 男性/女性	17/12	26/18	N.S.
オキサリプラチン蓄積投与量 (mg), mean±SD	1127±390	1134±487	N.S.
症状改善 Grade 1で維持	24.1% (7/29)	20.4% (9/44)	NS
症状不変 Grade 2まで進展	69.0% (20/29)	45.5% (20/44)	NS
症状悪化 Grade 3まで悪化	6.9% (2/29)	34.1% (15/44)	P=0.04

や乾姜の成分である6-shogaolや6-gingerolなどにPGE2産生を抑制する効果があることも報告されている<sup>24)</sup>。同薬の臨床研究において胃癌や大腸癌に対する抗ガン剤治療における口内炎での効果が報告されている<sup>25)26)</sup>。大腸癌における研究を紹介する。同研究は半夏瀉心湯の含嗽による口内炎への効果についての臨床研究がランダム化プラセボ試験でFOLFOXやXELOXを行った大腸癌患者90名についてなされている<sup>25)</sup>。口内炎の頻度は投与群 vs プラセボ群で48.8% vs 57.4%とやや低下し、口内炎発症期間が5.5日間 vs 10.5日間と有意に低下したことが報告されている。我々の施設でも同様の臨床研究を現在行っており、あらゆる抗がん剤治療において難治性の口内炎を認めた症例に対して1日3回1週間の半夏瀉心湯（ツムラ）の効果に

ついてNRSの低下が得られるかについて検討している。方法は半夏瀉心湯1包を口に含み水30ml程度で口腔内で30秒程度浸透させる。もしくは水30mlに溶解させて用いてもよい。現在22例（男性13例、女性9例、平均年齢67.4歳）を集積しているが、癌腫は大腸癌が10例と最も多く5FU系の薬剤が15例に投与されている。NRSは81%の症例で低下を認めている（表4）。また効果の発現については平均3.0日（1～13日）で得られており早い症例では2回の含嗽で痛みの軽減を認めておりたいへん期待が持たれる。

### 3. 悪心嘔吐や食欲不振

抗がん剤治療に伴う悪心・嘔吐については制吐薬適正使用ガイドラインの使用に基づいたレジメンに応じた制吐剤の使用、高度催吐性リスク

表3 牛車腎気丸の効果についての種々の背景因子の検討

	不変群	悪化群	P
症例数	80(87.9%)	11(12.1%)	
年齢	61.6±11.1	66.1±6.6	P<0.01
65歳以上	35/80 43.8%	7/11 63.6%	
性別(男性/女性)	43/37	6/5	NS
オキサリプラチン 蓄積投与量(mg/body)	1148	1166	NS
牛車腎気丸 投与期間(週)	14.7	12.9	NS
投与法 予防or治療	61:19	6:5	NS
BMI	21.7±3.3	20.0±3.0	P<0.05
BMI20以下	27/80 33.8%	7/11 63.6%	

## 牛車腎気丸の末梢神経障害への使用の注意点

1. 症状軽減は24%(4人に1人)
2. 4週間以上の投与で効果が期待できる
3. 症状発症後・予防投与のいずれでもgrade3への進展を10%程度に抑える
4. 高齢者やBMIが小さい症例では効果が得られにくい

図2 牛車腎気丸の末梢神経障害への使用の注意点

レジメンへのアプレピタントやパロノセトロン  
の使用により多くの症例で良好なコントロール  
が得られていると思われる<sup>27)</sup>。しかしながら一  
部の症例では症状が残存する。また食欲不振が  
継続し体重減少につながる症例も少なくはない。  
抗がん剤治療中の食欲については主に胃で産生  
される摂食促進ペプチドであるグレリンが関与  
していることが報告されている。すなわちシス

プラチンの投与によってグレリンの分泌が低下  
することがわかっており、さらにグレリンの投  
与によって低下した食欲が改善することが証明  
されている<sup>28)</sup>。同研究では六君子湯の投与に  
よってもグレリンの分泌が促進され食欲が改  
善し、生薬の有効成分の分析として陳皮にふ  
くまれる HMF や Hesperetin や甘草に含まれる  
Isoliquiritigenin がセロトニン受容体と親和性が  
あることが解析されており、それらの投与によ  
りグレリンの血中レベルが上昇することがわ  
かっている。実臨床においては少数例の検討で  
はあるが婦人科領域の癌に対するシスプラチン  
投与例で六君子湯の投与により食欲不振・悪心  
を認めた日数が低下したり、grade が有意に低  
下したことが報告されている<sup>29)</sup>。

表4 口内炎に対する半夏瀉心湯の含嗽の効果

症例数	22
平均年齢	67.4±11.5
Sex (M/F)	13/9
癌腫	大腸癌: 10例 食道癌: 3例 膀胱癌: 2例 乳がん: 2例 その他: 5例
レジメン	S-1+α or ゼローダ or XELOX: 7例 FOLFOX 2例 FP: 3例 FOLFIRI or CPT-11: 3例 その他: 7例
口内炎 治療前・治療後 CTC Grade	Grade 0 前0例、後4例 Grade 1: 前6例、後14例 Grade 2: 前15例、後4例 Grade 3: 前1例、後0例
治療後 CTC grade低下例, %(n)	68.2(15/22)
NRS低下例, %(n)	81.8(18/22)

4. 便秘・腹部膨満

便秘は、ビンカアルカロイド、タキサン系薬剤、オキサリプラチンなどの自律神経系の副作用を持つ薬剤で引き起こされる<sup>8)</sup>。また、支持療法として用いられる 5HT3 受容体拮抗薬やオピオイドも便秘を引き起こす薬剤であり注意が促される。治療としては一般的には刺激性の下剤やマグネシウム製剤が用いられるが、大建中湯にも便秘や腹部膨満の改善効果があり本邦でよく用いられているが昨今では欧米においてもその効果が実証されている<sup>30)</sup>。その機序は、モチリンやアセチルコリンを介した腸管平滑筋収縮作用により腸管運動を改善する効果と adrenomedullin (ADM) や calcitonin gene-related peptide (CGRP) を介して血管を拡張する効果が報告されている<sup>31)</sup>。血管拡張作用については生薬の乾姜や山椒が ADM/CGRP システムを刺激することが証明されている<sup>32)</sup>。また最近の研究ではこれら生薬の中に含まれる 6-shogaol

や hydroxy- *α*-sanshool がその効果の主成分であることまで判明してきている<sup>31)</sup>。腸管の運動亢進だけでなく血流増加を促すことによりイレウスの発症頻度が低下することも昨今の多施設共同研究でも証明されており実臨床においても腹部外科術後にイレウス予防目的に使用されることも少なくはない<sup>33)</sup>。

5. 筋肉・関節痛

タキサン系抗がん剤の投与後 1~6 日に発症することが多い。NSAIDs が治療薬として用いられることも多いが効果が不十分な場合や胃腸障害が問題となる症例では芍薬甘草湯の使用がすすめられる。その作用機序は、カルシウムの細胞内への流入抑制、カリウムの細胞外流出促進作用が関与しているとされる。投与群では筋肉痛の程度は非使用群に比して有意に低下したことや発症期間が 3.0±0.7 日 vs 6.1±2.4 日と短縮したことが報告されている<sup>34)</sup>。一般的に漢方薬の効果は比較的緩徐に得られることが多いが

本剤の効果は速効性があり急速な除痛にも有効である。

## 6. 倦怠感

抗がん剤治療経過中の倦怠感は、全体の24.7%に発生する頻度の高い症状である(表1)。悪化すれば治療の中断にもつながる症状であり慎重な対応が必要である。倦怠感は、原因も多岐におよんでおり不明な点も多く、治療はステロイドの投与や治療延期などで対応しているものの確立された治療法がないのが現状である。補中益気湯は、倦怠感の改善についての報告があり期待がもたれる。シスプラチン5日間連続投与(25 mg/m<sup>2</sup>/day)を行った肺がん患者41名において補中益気湯の投与群、非投与群にわたってのランダム化比較試験が行われている。倦怠感の発症頻度は10% vs 50%と投与群で有意に低く、またgrade1とgrade2の頻度が、投与群では9%、1%であったのが、非投与群では23%、27%とgrade2への悪化も抑える効果があったことが報告されている<sup>35)</sup>。また海外からも化学放射線療法を施行したがん患者40名におけるランダム化比較試験があり、補中益気湯投与群において有意に倦怠感の改善が見られたことが報告されている<sup>36)</sup>。

## 7. 骨髄抑制

骨髄抑制はあらゆる抗がん剤治療で程度の差はあるもののほぼ必発である。白血球低下については、G-CSF製剤、赤血球低下や血小板低下については治療の延期もしくは輸血療法で対応されることが多いが、十全大補湯にはその改善効果があることが種々の研究で示唆されている。すなわち抗がん剤治療によって低下した骨髄抑制の指標となるCFU-S (spleen-colony-formulating unit) が十全大補湯の投与により改善することがマウス実験で証明されている<sup>37)</sup>。さらに十全大補湯の成分分析もされており、その中に含まれる脂肪酸のoleic acid, elaidic acid, linoleic acidに骨髄抑制作用があることがわかっ

ている。本邦でも少数例の検討ではあるが、カルボプラチンおよびシクロフォスファミドの投与を10クール以上を2~6クール行った婦人科癌14例において十全大補湯投与期間、非投与期間に分けて骨髄抑制の発生をみた研究がある<sup>38)</sup>。結果は、白血球、赤血球、血小板のいずれもおいても投与群で骨髄抑制が軽度であったことが報告されている。

## 考 察

安全な外来化学療法の実施には副作用への理解が必須である。便秘や悪心など多くの症状は西洋薬でも対応可能なことが多いが、一方で難治例も経験される。また末梢神経障害や口内炎などの現在あまり有効な治療法のない症状も存在する。そのような症状に対して漢方薬が有効であることがあり支持療法の手段としての普及が望まれる。また漢方薬である必要性の一つとして低濃度で複数の生薬が含まれていることが挙げられる。低濃度であるがゆえに毒性は低いが単独では効果が少ない生薬が複数種類加わることで大きな効果が得られていることが考えられておりそのような基礎研究の結果も得られている。西洋薬においては効果を得るために一つの成分の濃度をあげることは毒性を増すことにもつながる。そのような点からも漢方薬は安全でからだに優しい支持療法が行える可能性があると考えられる。

## 謝 辞

本稿を作成するにあたりご指導を頂きました京都府立医科大学消化器内科内藤裕二先生および医局員の先生方、京都府立医科大学附属病院化学療法部のスタッフ、京都府立医科大学附属病院緩和ケアセンター細川豊史先生、および札幌東徳洲会先端外科センター河野透先生に深謝いたします。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」

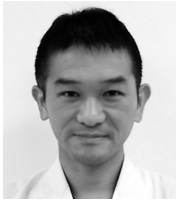
2) 吉田直久, 中村晃和, 松田清美, 菅谷和子, 富田英津子, 石川 剛, 八木信明, 古倉 聡, 内藤裕二,



- 山中龍也, 谷脇雅史, 吉川敏一, 三木恒治. 外来化学療法センターにおける症状チェックシートの有用性. *Prog Med* 2011; 31: 159-164.
- 3) National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0, <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html> v4.0, 2009.
  - 4) 吉田直久, 中村晃和, 松田清美, 越智幾世, 大橋宗洋, 中河秀生, 萩原暢久, 安田知代, 土井俊文, 福田 亘, 上原有紀子, 岡山哲也, 石川 剛, 内藤裕二, 伊藤義人, 三木恒治. 外来化学療法患者における網羅的な副作用チェックの重要性. *Prog Med* 2014; 34: 1647-1655.
  - 5) Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral nerve damage associated with administration of taxans in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 218-228.
  - 6) Kraup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, Rørth M, Krarup C. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: Prospective clinical and neuropathophysiological studies. *Brain* 2007; 130: 1076-88.
  - 7) Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: Neurotoxicity. *Semin Oncol* 2003; 30: 5-13.
  - 8) 国立がん研究センター内科レジデント編. がん診療レジデントマニュアル 第5版, 医学書院, 東京, 2010.
  - 9) Japan Society of Pain Clinicians (eds) The Committee for the Guidelines for the Pharmacologic Management of Neuropathic Pain of JSPC. 1st ed. Tokyo: Shinko Trading, Japan, 2011.
  - 10) Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Konishi H, Otsuji E, Yoshikawa T, Takagi T, Taniwaki M. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 877-881.
  - 11) Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1359-1367.
  - 12) Kono T, Hata T, Morita S et al. Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE): a phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 1283-1290.
  - 13) Kono T, Mamiya N, Chisato N, Ebisawa Y, Yamazaki H, Watari J, Yamamoto Y, Suzuki S, Asama T, Kamiya K. Efficacy of goshajinkigan for peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in patients with advanced or recurrent colorectal cancer. *Evid Based Complement Alternat Med*. Accepted 26 October 2009. DOI: 10.1093/ecam/nep200.
  - 14) Nishioka M, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Morimoto S, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Kono T. The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 322-327.
  - 15) Abe H, Kawai Y, Mori T, Tomida K, Kubota Y, Umeda T, Tani T. The kampo medicine goshajinkigan prevents neuropathy in breast cancer patients treated with docetaxel. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 6351-6356.
  - 16) 吉田直久, 細川豊史, 石川 剛, 八木信明, 古倉 聡, 内藤裕二, 中西正芳, 國場幸均, 大辻英吾, 黒星晴夫, 谷脇雅史, 田口哲也, 細井 創, 中村晃和, 三木恒治. 種々の癌腫の抗がん剤治療に伴う末梢神経障害に対する牛車腎気丸の有効性. *Prog Med* 2012; 32: 2509-2515.
  - 17) Suzuki Y, Goto K, Ishige A, Komatsu Y, Kamei J. Antinociceptive effect of Gosha-jinki-gan, a Kampo medicine, in streptozotocin-induced diabetic mice. *Jpn J Pharmacol* 1999; 79: 169-175.
  - 18) Suzuki Y, Goto K, Ishige A, Komatsu Y, Kamei J. Antinociceptive mechanism of Gosha-jinki-gan in streptozotocin-induced diabetic animals: role of nitric oxide in the periphery. *Jpn J Pharmacol* 1999; 79: 387-391.
  - 19) Yoshida N, Hosokawa T, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Naito Y, Nakanishi M, Kokuba Y, Otsuji E, Kuroboshi H, Taniwaki M, Taguchi T, Hosoi H, Nakamura T, Miki T. Efficacy of goshajinkigan for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *J Oncol* 2013; 2013: 139740. Epub 2013 Nov 7.
  - 20) Oki E, Emi Y, Kojima H, Higashijima J, Kato T, Miyake Y, Kon M, Ogata Y, Takahashi K, Ishida H, Saeki H, Sakaguchi Y, Yamanaka T, Kono T, Tomita N, Baba H, Shirabe K, Kakeji Y, Maehara Y. Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): a placebo-con-

- trolled, double-blind, randomized phase III study. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 767-775.
- 21) Raber-Durlacheer JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol* 2010; 46: 452-456.
- 22) Sonis ST. Mucositis. The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009; 45: 1015-1020.
- 23) Kase Y, Saitoh K, Ishige A, Komatsu Y. Mechanisms by which Hange-shashin-to reduces prostaglandin E2 levels. *Biol Pharm Bull* 1998; 21: 1277-1281.
- 24) Kono T, Kaneko A, Matsumoto C, Miyagi C, Ohbuchi K, Mizuhara Y, Miyano K, Uezono Y. Multitargeted effects of hangeshashinto for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis on inducible prostaglandin E2 production in human oral keratinocytes. *Integr Cancer Ther* 2014; 13: 435-445.
- 25) Matsuda C, Munemoto Y, Mishima H, Nagata N, Oshiro M, Kataoka M, Sakamoto J, Aoyama T, Morita S, Kono T. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (Hangeshashinto) for infusional fluorinated-pyrimidine-based colorectal cancer chemotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 97-103.
- 26) Aoyama T, Nishikawa K, Takiguchi N, Tanabe K, Imano M, Fukushima R, Sakamoto J, Oba MS, Morita S, Kono T, Tsuburaya A. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (hangeshashinto) for gastric cancer chemotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 1047-1054.
- 27) 日本癌治療学会編, 制吐薬適正使用ガイドライン, 金原出版, 2010.
- 28) Takeda H, Sadakane C, Hattori T, Katsurada T, Ohkawara T, Nagai K, Asaka M. Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. *Gastroenterology* 2008; 134: 2004-2013.
- 29) 米澤理可, 日高隆雄, 齋藤 滋. 産婦漢方研のあゆみ 2011; 28: 40-45.
- 30) Manabe N, Camilleri M, Rao A, Wong BS, Burton D, Busciglio I, Zinsmeister AR, Haruma K. Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: 970-975.
- 31) Kono T, Shimada M, Yamamoto M, Kaneko A, Oomiya Y, Kubota K, Kase Y, Lee K, Uezono Y. Complementary and synergistic therapeutic effects of compounds found in Kampo medicine: analysis of daikenchuto. *Frontiers of Pharmacology* 2015 Aug 4; 6: 159. doi: 10.3389/fphar.2015.00159. eCollection 2015. Review.
- 32) Kono T, Koseki T, Chiba S, Ebisawa Y, Chisato N, Iwamoto J, Kasai S. Colonic vascular conductance increased by Daikenchuto via calcitonin gene related-peptide and receptor activity modifying protein 1. *J Surg Res* 2008; 150: 78-84.
- 33) Okada K, Kawai M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. Perioperative administration of Daikenchuto (TJ-100) reduces the postoperative paralytic ileus in patients with pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 466-471.
- 34) 北島政樹, 今津嘉宏. タキサン系薬の副作用対策. がん漢方 南山堂 2012.
- 35) 森 清志, 齊藤芳国, 富永慶晤. 肺癌化学療法の全身倦怠感に対する補中益気湯の有用性. *Biotherapy* 1992; 6: 624-627.
- 36) Jeong JS, Ryu BH, Kim JS, Park JW, Choi WC, Yoon SW. Bojungikki-tang for cancer-related fatigue: a pilot randomized clinical trial. *Integr Cancer Ther* 2010; 9331-9338.
- 37) Hisha H, Yamada H, Masumi H, Kiyohara H, Li Y, Yu C, Takemoto N, Kawamura H, Yamaura K, Shinohara S, Komatsu Y, Aburada M, Ikehara S. Isolation and identification of hematopoietic stem cell-stimulating substances from Kampo (Japanese herbal) medicine, Juzen-Taiho-To. *Blood* 1997; 90: 1022-1030.
- 38) 藤原道久, 河本義之. 婦人科癌化学療法における骨髓抑制に対する十全大補湯の有用性. *産婦中四会誌* 1999; 47: 153-157.

## 著者プロフィール



## 吉田 直久 Naohisa Yoshida

所属・職：京都府立医科大学附属病院化学療法部・講師  
京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・講師

略歴：1999年3月 京都府立医科大学卒業  
1999年4月 京都府立医科大学第三内科入局  
2000年4月 朝日大学歯学部附属村上記念病院勤務  
2002年4月 京都府立医科大学大学院入学  
2006年3月 京都府立医科大学大学院卒業 医学博士 京都府立医科大学  
甲第1104号  
2006年4月 市立奈良病院勤務  
2008年8月 京都府立医科大学大学院  
消化器内科学およびがんプロフェッショナル養成プラン 特  
任講師  
京都府立医科大学附属病院 外来化学療法部 専任医師  
2011年5月 京都府立医科大学附属病院 疼痛緩和医療部 医員 兼任  
2012年4月 京都府立医科大学大学院  
がんプロフェッショナル推進基盤プラン 特任講師  
2014年4月 京都府立医科大学附属病院 化学療法部 講師

専門分野：早期大腸癌に対する大腸内視鏡検査・治療，消化管癌の抗がん剤治療

学会・研究会・資格：日本臨床腫瘍学会認定 がん薬物療法専門医および指導医

日本消化器内視鏡学会 専門医・学術評議員

アメリカ消化器内視鏡学会 (ASGE) 会員

大腸NBI診断法の統一に関する研究会 (前大腸拡大内視鏡研究会) 世話人

大腸IIC研究会 世話人

京都大腸内視鏡研究会 代表世話人

京都がん薬物療法専門医会 代表世話人

など

主な業績：(2014および2015年より抜粋)

1. Yoshida N, Hisabe T, Hirose R, et al. Improvement in the Visibility of Colorectal Polyps using Blue Laser Imaging. *GastrointestEndosc.* Accepted in Jan 6, 2015.
2. Yoshida N, Saito Y, Hirose R, et al. Endoscopic mucosal resection for middle and large colorectal polyps with a double-loop snare. *Digestion* 2014; 90: 232-239.
3. Yoshida N, Fernandopulle N, Inada Y, et al. Training methods and models for colonoscopic insertion, endoscopic mucosal resection, and endoscopic submucosal dissection. *Dis Dig Sci* 2014; 59: 2081-2090.
4. Yoshida N, Naito Y, Hirose R, et al. Prevention of Colonic Spasm Using L-Menthol in Colonoscopic Examination. *Int J Colorectal Dis.* 2014; 29: 579-583.
5. Yoshida N, Naito Y, Hirose R, et al. Risk of Lens Cloudiness During Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection & Ability of A Novel Lens Cleaner to Maintain and Restore Endoscopic View. *Dig Endosc.* Accepted in Jan 19, 2015.
6. Yoshida N, Fernandopulle N, Inada Y, et al. Training methods and models for colonoscopic insertion, endoscopic mucosal resection, and endoscopic submucosal dissection. *Dis Dig Sci* 2014; 59: 2081-2090.