

## 17-14 がんの代替療法の科学的検証と臨床応用に関する研究

主任研究者 国立病院機構四国がんセンター 住吉 義光

### 研究成果の要旨

がん患者の約 40%が補完代替医療(CAM)を利用している。しかしながら、CAM 利用者が最も切望している情報、がんに対する有効率・延命効果・症状の緩和・副作用などであるが、これらで科学的に検証されたものは非常に少ない。CAM の臨床研究による科学的検証を行い、エビデンスを早急に作る必要があると考える。がん患者やその家族、さらには医療従事者に対して、エビデンスを提供し、活用してもらうために臨床研究を計画した。これは、西洋医学的手法を用いた前向き臨床研究で、多施設共同研究とした。さらに、がん患者で CAM に関心があり利用を考えている熟考期の CAM 利用予備軍が約 45%存在する。この予備軍に対して、CAM に関する情報提供のあり方や患者医療者コミュニケーションのあり方が重要であることが判明した。その一環として、がん患者やその家族らのために CAM と上手に向き合うためのガイドブックを作成した。このガイドブックは、CAM に関する文献的検討と各国研究機関の見解をもとに中立的立場で作成し、必要と思われる箇所には、情報の根源となった文献やウェブサイトを紹介した。

### 研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
住吉 義光	国立病院機構四国がんセンター 部長	がんの代替療法の臨床応用に関する研究
今西 二郎	京都府立医科大学医学研究科 教授	アロマセラピーによる乳がん患者の不安感軽減効果に関する研究
所 昭 宏	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 医師	がん患者における補完代替療法の受療行動に関する行動科学的研究
大 野 智	大阪大学医学系研究科 特任研究員	各種がんの代替療法におけるエビデンスの収集と情報提供
大 坂 巖 吉村 耕治	静岡県立静岡がんセンター 副医長 京都大学医学研究科 助手	終末期がん患者における代替医療の現状 代替医療の疫学研究—根治的前立腺全摘除後患者における代替医療使用の経時的推移および行動変容準備性の検討

### 研究報告

#### 1 研究目的

がん患者の約 40%が何らかの補完代替医療(CAM)を施行しているとされる。インターネットやその他の情報

媒体を通じて、CAMに関する大量の情報を得ることは可能である。しかしながら、利用している患者が最も必要

としている情報、すなわち症状の緩和や有効率、予防・延命効果・副作用などは少なく、科学的に検証されたものは皆無である。一方、医療者は、科学的に証明されたエビデンスに基づく治療を基本としている。現況では、CAMに関する臨床的に有用なエビデンスは少ない。このような背景より、早急にCAMに対し臨床研究による科学的検証を行い、患者のみならず医療者に有用な情報を提供することは有意義な研究と考える。

## 2 研究方法

CAMの科学的検証を施行したエビデンスを立案するために、臨床研究を計画した。この臨床研究のために、現時点での癌に対するCAMの位置づけを把握するため、PubMedなどを用いた文献的探索と各国研究機関の見解を検討した。

1. 前立腺癌待機療法に対する健康食品を用いた臨床研究を開始するため、プロトコルを作成する
2. がん患者およびその家族がCAMを利用する際のガイドブックを作成する
3. がん終末期医療現場におけるCAMの実態を把握するためにアンケート調査を実施する

## 3 研究成果

1. 前立腺癌待機療法に対する健康食品を用いた臨床研究—プロトコルの作成—

対象：前立腺癌待機療法開始予定症例と待機療法を6ヶ月以上施行している症例

対象の設定根拠

高齢化社会や食生活の欧米化、また前立腺特異抗原(PSA)を用いたスクリーニングや系統的な前立腺生検の普及により、前立腺癌は著明に増加している。また、発見される癌も非常に早期なものが多くなっている。この中には、以前であれば発見されずにそのまま天寿をまっとうしたような癌が含まれているのも事実である。このような背景より、前立腺癌の治療法のひとつに待機療法が取り入れられた。この治療法は、前立腺癌と診断されてもただちに治療を行わず、PSA値測定や前立腺生検を定期的に行うことにより、病状の急速な進行や症状の出現を見逃すことなく治療を開始するというものである。厚生労働省がん研究助成金研究で寛治によりT1c癌(PSA値の上昇によってのみ発見された癌)での一応の適応基準(1. 6ないし12箇所系統的な生検陽性コアが2本以下、2. Gleason scoreが6以下、3. 陽性コアでの腫瘍占拠率が50%未満、4. PSA値が20 ng/ml未満)が推奨され、

日常診療として取り入れられるようになった。

前立腺癌患者におけるCAM利用率は、20-30%と報告されている。前述の前立腺癌待機療法を経過観察する場合、CAMのPSA値に及ぼす影響に対する科学的なエビデンスはない。例えば、CAMがPSA値に影響を及ぼすと仮定した場合、その病勢の判断が困難となる可能性も考えられる。治療開始時期の決定にPSA値が重要な因子である待機療法では、このことを明らかにすることは有用と考え、対象症例として設定した。

方法：多施設共同研究、健康食品を摂食し、摂食前後におけるPSA値に及ぼす影響を検討する

CAMとして健康食品を選択した根拠

本邦でのCAM利用者の約90%が健康食品であり、それもアガリクスなどのキノコ類が最も多かったため、この試験ではキノコ類に属する健康食品を用いた。摂食期間は、6ヶ月としたが、希望者に対しては12ヶ月までは継続することとした。期間設定に明らかな根拠はないが、米国での同様な健康食品を用いた試験で、摂食期間を6ヶ月としていたためである。さらに実際にCAMを利用する場合、現実的な経済的問題を加味して期間を設定した。Primary endpoint; PSA値が50%以上減少する症例の割合設定根拠

日本泌尿器科学会・日本病理学会編の前立腺癌取扱い規約第3版では、非観血的治療効果判定法の一つとしてPSA値が用いられ、その50%以上の減少で有効(CRあるいはPR)と判定される。そのため、摂食直前(登録時)のPSA値と比較して、摂食後50%以上低下した症例の割合を算出することとした。

Secondary endpoints;

- PSA-DT(doubling time)、PSAV(velocity)、
- 免疫パラメーター検査(Th1/Th2, NK活性)、
- 摂食のコンプライアンス、QOL調査(STAI, POMS)、
- 有害事象(発現率およびそのGrade)

設定根拠

PSA-DTおよびPSAVは待機療法を中止し、根治的治療への変更を考慮するひとつの指標である。すなわち、PSA-DTが2年未満、PSAVが0.75 ng/ml/y以上がそれにあたる。そのため摂食前後のこれらの値となる症例の割合を比較した。免疫パラメーター検査は、健康食品の抗癌作用が免疫機能を介しておこるとの基礎的研究結果により、検討することとなった。QOL調査は不安状態の尺度ツールであるSTAI(State-Trait Anxiety Inventory)およびPOMS(Profile of Mood States)を用いる。CAMによる介入試験で、不安状態が低減したとの報告が認め

られるため、これを検証するために設定した。有害事象は、健康食品であるため科学的検証が行われていない。すなわち、エビデンスがなく、この研究で明らかにすることとした。

予定症例数：各 40 例

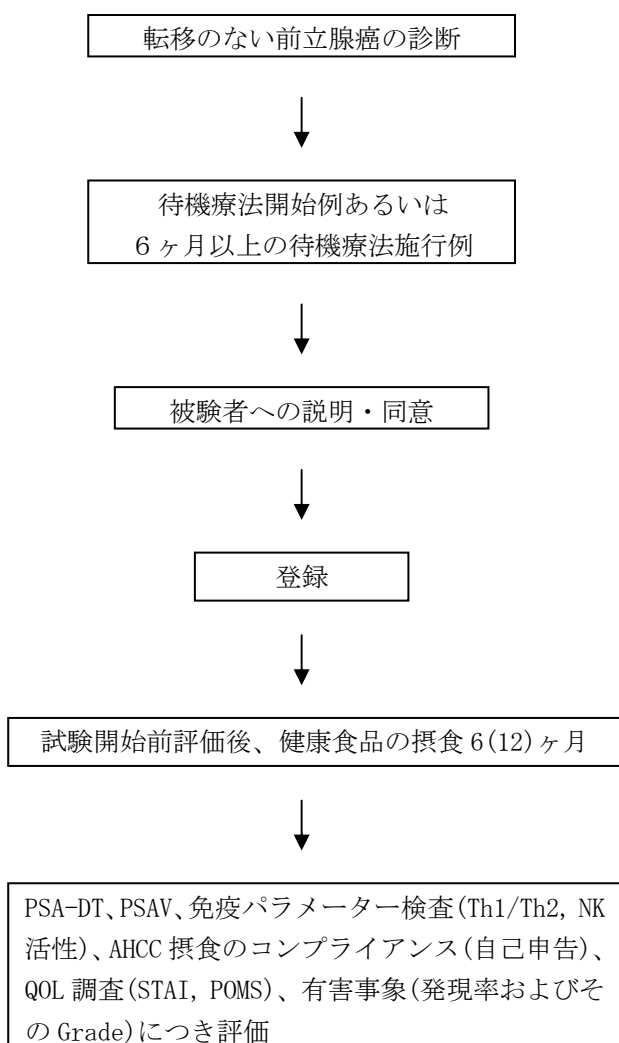
設定根拠

症例数設定の根拠は、健康食品による臨床研究の報告はなく、有効率などより統計学的に推定することは不可能である。参加施設での前立腺癌待機療法症例数の現状などを考慮し、このように設定した。

試験の進捗状況

四国がんセンターは、倫理委員会より承認が得られ、研究を開始している。平成 18 年 3 月の時点で、3 例が登録されている。他の施設は、各倫理委員会で審議中である。

#### 研究シエーマ



2. がん患者およびその家族に対する“がんの補完代替医療ガイドブック”の作成

本邦において、がん患者の約 40%が何らかの CAM を利用している実態が明らかになった。CAM に関する情報は雑誌・新聞・インターネットなどの媒体を通じて容易に手に入れることが可能である。しかしながら、医学的・科学的観点から、正確で有用な情報を伝えているものは極めて少ない。さらにその中には、エビデンスの怪しいものや法律に違反するようなものが存在するのも事実である。一般の人がどの情報を受け入れ、どの情報を除外すればいいのか、ハウ・ツー書の作成が急務と思われた。

がん患者における CAM の受療行動に関する行動科学的な研究を施行した。要旨は、がん患者の CAM の受療における準備性段階の評価および CAM 受療に対する態度・信念・行動と心理的苦痛との関連を検討することである。方法は、アンケート調査である。質問内容は、1. CAM の実態調査、2. CAM 受療行動に対する態度・信念・行動、3. がん患者のための Locus of control 尺度、4. 進行がん患者のためのセルフエフィカシー尺度、5. 身体症状の評価、6. 心理的苦痛、7. 患者属性、である。1100 部配布し、回収率 59.2%、有効回答数は 47.4%であった。

現時点で判明していることは、以下のことである。CAM の受療行動の準備段階は、前熟考期(15.7%)、熟考期(44.1%)、準備期(6.6%)、実行期(14.0%)、維持期(19.5%)であり、前 3 者を CAM Non-User とすると 66.5%、後 2 者を CAM User とすると 33.5%であった。すなわち、CAM に関心があるが利用していない熟考期の CAM 予備軍が最も多かった。CAM への態度として、恩恵では体力・免疫力が高まる(53.1%)、治療につながる(50.9%)、であり、負担としては、副作用(37.9%)、依存(27.4%)などであった。家族、友人など周囲からの期待が高いほど CAM 受療の準備段階が進むのに反し、医療者からの期待は準備段階を後退させることが判明した。結局、CAM に関心があり利用を考えている熟考期の CAM 利用予備軍が最も多く、CAM 利用への促進的要因として、個人の態度、価値観、周囲からの期待が考える。このために、CAM に関する情報提供のあり方や CAM に関する患者医療者コミュニケーションのあり方の検討が重要であると思われる。

このような背景より、がん患者とその家族および広く一般の人々に対して、医療現場における CAM の現時点での標準的な考え方、利用にあたっての注意点などを示すために“がんの補完代替医療ガイドブック”を作成した。

このガイドブックは二部構成となっている。すなわち、活用編と資料編であり、前者は CAM に関心を持っている

患者、実際に利用しようと考えている患者、すでに利用している患者などが、その利用にあたって確認・注意すべき点を中心に、チェックリスト形式を取り入れ簡略にまとめた。さらに、詳細な情報が必要とするならば資料編を読んでもらうように構成されている。必要と思われる箇所には、情報の根源となった文献やウェブサイトを紹介している。ガイドブック巻末には、このガイドブックへの意見を集約できるように連絡先も記載されている。活用編・資料編の掲載内容を以下に列記する。さらに、ガイドブックの表紙を示す。

#### 活用編

- I. はじめに
- II. 補完代替医療とは
- III. 補完代替医療に対する心構え
- IV. 補完代替医療に関心があるとき確認すべきこと
- V. 補完代替医療を利用するまえに確認すべきこと
- VI. 補完代替医療に関する情報の集め方と注意点
- VII. 補完代替医療（特に健康補助食品・サプリメント）を利用する際の注意点

#### 資料編

- I. 補完代替医療を取り巻く世界と日本の現状とその社会的背景
  - I I. 補完代替医療の科学的検証
    - i) 科学的検証とは
    - i i) サプリメントを検証する
    - i i i) 補完代替医療を利用する際の注意点（追加）

#### 3. その他の研究

##### (1) アロマセラピーによる乳がん患者の不安軽減効果に関する研究

がん患者は、たとえ原発巣が完全に除去できて、いわゆる完全緩解を得てからでも、再発に対する不安感が常に付きまとい、うつ状態になりがちである。乳がん患者においても同様であり、これが大きなストレスになっている。

CAMの一種であるアロマセラピーの効果の1つとして、ストレス軽減効果があげられる。また、不安感やうつ状態の改善にも効果がある。そこで、乳がん患者にアロマセラピーを行うことにより、再発に対する不安感の軽減効果、うつ状態の改善さらに免疫能の変化を検討した。

対象は乳がん術後の14名で、年齢は34歳から57歳（平均50.0歳）であった。方法は、アロマセラピーマッサージを1人に8回行い、その前後の心理テストおよび免疫能に関する血液検査などを行った。

アロママッサージ開始前は、全員不安度やうつ状態が一般の人と比較して、少し高値を示した。セラピー後、乳がん患者の不安感および抑うつ状態に改善効果がみられた。しかしながら、免疫能については、大きな変化は認められなかった。

##### (2) 末期がん患者における代替医療の現状

終末期がん患者のニーズを満たすには conventional intervention のみでは不十分であり、CAMが患者のQOLを向上する可能性がある。緩和ケアの質の向上ないしは均てん化のためにも、終末期がん患者に対するCAMのあり方を検討することは重要であり、その有効性や臨床での適応を探ることは意義のあることである。その第一段階として、わが国のホスピス・緩和ケア病棟におけるCAMへの対応と、病棟側から提供されているCAMの実態調査を行う。

日本ホスピス緩和ケア協会のA会員施設(150施設)を対象とし、郵送によるアンケート調査を行った。質問内容は、1)CAMへの対応方法、2)病棟から提供しているCAM、とした。

回答率は79%であった。63%の施設においてCAMが提供されていたが、80%の施設ではCAMを提供することには問題があると考えていた。病棟側から提供する際にはCAMの有効性の検証は重要であると考えられ、西洋医学的手法による臨床研究は必要である。個々のCAMに関するエビデンスの蓄積は、終末期がん患者のQOLの改善に寄与することになる可能性がある。また、経済的にも課題の多いホスピス・緩和ケア病棟においては、経費やス



スタッフの労力などについて十分な検討が必要であることが示された。今後、この研究結果を詳細に検討し、具体的問題点を提起し、解決策を推察する。さらに、終末期がん患者に対するCAMの有効性を科学的に検証するための前向き臨床研究の方向性を探索予定である。

#### 4 倫理面への配慮

研究は、各施設の倫理委員会により承認を得てから開始する。特に被験者による研究では、被験者本人に十分に説明後、同意を得てから始め、個人情報などの機密保持に配慮する。前立腺がんに対する臨床研究では、使用する健康食品は研究費より購入し、被験者に無料で提供する。さらに、健康食品を製造している企業とは、“研究結果はいかなる内容であっても公表する”“この研究を企業側および研究者双方とも宣伝目的に使用しない”などの覚え書きを締結する。ガイドブックは、特定の利害に偏ることのないように中立的立場を堅持する。

#### 研究成果の刊行発表

##### 外国語論文

1. Hashine, K., Sumiyoshi, Y., et al., Health-related quality of life and treatment outcomes for men with prostate cancer treated by combined external-beam radiotherapy and hormone therapy. *Int J Clin Oncol*, 10 : 45-50, 2005.
2. Numata, k., Sumiyoshi, Y., et al., Predictor of Response to Salvage Radiotherapy in Patients with PSA Recurrence after Radical Prostatectomy : The Usefulness of PSA Doubling Time. *Jpn J Clin Oncol*, 35(6) : 1-4, 2005.
3. Hyodo, I., Imanishi, J., Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan. *Journal of Clinical Oncology*, 23 : 2645-2654, 2005.
4. Kuriyama, H., Imanishi, J., Immunological and psychological benefits of aromatherapy massage. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2 : 179-184, 2005.
5. Okamoto, A., Imanishi, J., The effect of aromatherapy massage on mild depression: a pilot study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59 : 363, 2005.
6. Matsui, A., Yoshimura, K., Risk stratification after radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined prostate cancer using volume weighted mean nuclear volume. *Prostate*, 64 : 217-223, 2005.
7. Yoshimura, K., Use of complementary and alternative medicine by patients with urologic cancer: a prospective study at a single Japanese institution. *Support Care Cancer*, 13 : 685-690, 2005.
8. Terai, A., Yoshimura, K., Use of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology*, 65 : 1152-1156, 2005.

##### 日本語論文

1. 住吉義光、泌尿器科癌の補完代替療法、*Urology Today*, 12 : 44-45, 2005.
2. 橋根勝義、住吉義光、前立腺癌患者に対する手術および放射線治療後のQOLの評価、*日本泌尿器科学会*, 96 : 495-502, 2005.
3. 今西二郎、アロマセラピー、*医学のあゆみ*, 214 : 691-696, 2005.
4. 栗山洋子、今西二郎、他、The effects of massage therapy on the immune, hematological and psychological state of adult subjects、*日本補完代替医療学会誌*, 2:59-65, 2005
5. 平井啓、所昭宏、肺がん患者の外來化学療法移行の意志決定に関する探索研究、*肺癌*, 45(2) : 105-110, 2005.
6. 所昭宏、緩和ケアでのストレスマネジメント がん医療現場でのストレスとその対応、*緩和ケア*, VOL15, 6 : 609-613, 2005.
7. 鈴木信孝、大野智、補完代替医療とは、*総合臨牀*, 54(1) : 173, 2005.
8. 大野智、他、酸化ストレスと抗酸化食品、*総合臨牀* 54:1431-8, 2005.
9. 大野智、他、緑茶と胃癌、*総合臨牀* 54:1936-42, 2005.
10. 大野智、他、がんの免疫療法、*総合臨牀*, 54:2131-8, 2005.
11. 大野智、他、運動の免疫への影響、*総合臨牀* 54:2331-8, 2005.
12. 大野智、他、がんの補完代替医療(1)、*総合臨牀* 54:2765-71, 2005.
13. 大野智、他、がんの補完代替医療(2)、*総合臨牀* 54:2977-83, 2005.