

「がん難民」をつくらないために標準治療^{プラス}

統合医療で がんに克つ

2025

9

vol.207

特集

放射線による局所治療

放射線治療の道のりを踏まえて考える高精度放射線治療のあるべき姿

黒崎 弘正 江戸川病院 放射線科部長

放射線による局所治療の真の意義を実践しよう

岸 和史 国立病院機構災害医療センター 放射線治療科医長 きしクリニック 院長

和歌山県立医科大学 客員教授 台北医科大学 客員教授・福健医科大学 龍岩病院 客員教授

がんの症状を和らげるための放射線治療（緩和的放射線治療）

和田 優貴 秋田大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 講師

がん治療における放射線治療の役割 〈切らずに治す根治から緩和まで〉

高橋 健夫 埼玉医科大学総合医療センター 放射線腫瘍科 教授

シリーズ 医療の現場から

地方独立行政法人山形県・酒田市病院機構 日本海総合病院

黒田 勇氣

放射線科部長に訊く

かつて治療が難しいとされたがんに対して強度変調放射線装置（IMRT）が新たな希望をもたらしています～このような進歩による恩恵は患者さんが享受されるのですから、前向きな気持ちで治療を受けてください

特別 インタビュー

萬 憲彰

よろず温熱療法クリニック
院長に訊く

私のがん治療

磁性マグネタイトを利用した次世代のハイパーサーミア治療を目指す



連載
第44回

統合医療は

あきらめない

患者さん本位の医療とは



古田 一徳

医療法人社団ケーイー
ふるたクリニック 理事長

川崎市百合ヶ丘で「みなさまに本当に役立つクリニック」をモットーとした「ふるたクリニック」の理事長をしています。今回は、「イベルメクチン (Ivermectin) とメベンダゾール (Mebendazole) ががん治療への期待と現状」についてお話しします。

イベルメクチン (Ivermectin) とメベンダゾール (Mebendazole) ががん治療への期待と現状

はじめに

近年、古くからある薬が新たな効能を持つことに着目した「ドラッグ・リポジショニング (Drug Repositioning)」という考え方があります。特に、寄生虫や駆虫薬として用いられてきた「イベルメクチン」や「メベンダゾール」が、

がん治療にも有効である可能性があることをいくつかの医学論文で報告され始めています。

最近、がん患者さんやご家族から「イベルメクチンやメベンダゾールを使ってみたい」とご相談をいただくことが増えたこともあり、今回はこれらの薬のがんに対する可能性について、述べたいと

思います。

イベルメクチンとは？

イベルメクチンは、もともと熱帯地域における寄生虫病（オンコセルカ症やフィラリアなど）の治療薬として開発された薬です。日本人である大村智博士（北里大学特別栄誉教授）が2015年、その発見と治療効果に多大なる貢献をし、ノーベル生理学・医学賞を受賞したことで知られています。

このイベルメクチンが、最近では「抗がん作用を持つ可能性がある」として再評価されています。

【イベルメクチンの主な作用メカニズム】

Wnt/ β -catenin 経路の阻害…がんの増殖や幹細胞性に関わる Wnt/ β -catenin 経路を抑制することで、がん細胞の自己複製を防ぐと報告されています。

ミトコンドリア機能障害・エネルギー枯渇…がん細胞においてミトコンドリア複合体Iを阻害し、ATP生成を低下させ、細胞死を誘導することが報告されています。

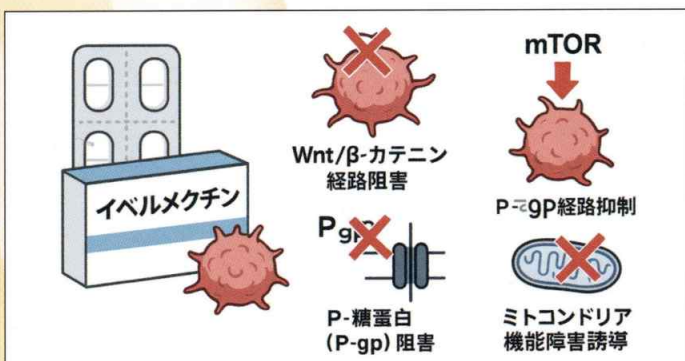
PAKT/mTOR 経路の抑制…がん細胞の代謝や増殖に深く

関わるこの経路を、イベルメクチンが抑える可能性があるとする研究があります。

過剰オートファジーの誘導…PAKT/Akt 経路を阻害し、自己食生活を活性化することでアポトーシスを促す作用も認められています。

がん幹細胞 (CSC) 抑制…NANOG・SOX2・OCT4 など幹細胞マーカーをダウン調整し、腫瘍再発に関与する細胞を標的とする報告があります。

免疫活性化…「cold tumor」を「hot tumor」



イベルメクチンの抗がん作用

に変えてT細胞の浸潤を促し、免疫チェックポイント療法(例…抗PD-1)とのシナジー効果が動物モデルで観察されています。

●メベンダゾールとは？

メベンダゾールは、鞭虫類などの寄生虫に対する駆虫薬です。日本ではあまり使われていませんが、世界的には古くから一般的な薬です。近年、このメベンダゾールにも抗がん作用があることが複数の研究で報告されています。

【メベンダゾールの主な作用メカニズム】

微小管の阻害…メベンダゾールは細胞分裂に不可欠な微小管の形成を妨げ、がん細胞の分裂を抑制します。アポトーシスを誘導しますが、これはがん治療に使われるタキサン系抗がん剤(パクリタキセルやドキタキセルなど)と類似した作用があるといわれています。

VEGF(血管新生)阻害(抗血管新生作用)…VEGFは、英語で「Vascular Endothelial Growth Factor」の略で、日本語では「血管内皮増殖因子」と呼ばれます。これは、血管内皮細胞の増殖や血管新生を促進するタンパク質の一種です。VEGFR2阻

害などで腫瘍への血流供給を制限、複数がんタイプで有望との報告があります。がん細胞が栄養を得るための新しい血管を作ることを抑え、腫瘍の成長を妨げるとされています。

抗腫瘍幹細胞効果と抗転移作用…ITGB4を低下させ、腫瘍幹細胞性や肺肝などへの転移を抑制した報告があります。ITGB4は、インテグリンβ4サブユニットをコードする遺伝子のことです。インテグリンは細胞接着や細胞-基質接着に関与するタンパク質ファミリーの一員であり、細胞増殖や遺伝子活性を調節するシグナル伝達にも関与しています。難治性のがんの原因とされる幹細胞にも作用するという報告もあります。

●研究・論文から見る有効性

イベルメクチンの研究例

乳がんモデルでの効果(2015年)…アメリカの研究チームは、マウスの乳がんモデルにおいてイベルメクチンが腫瘍の成長を有意に抑制することを発見しました。この研究では、Wnt/β-catenin経路の抑制がそのメカニズムとされています。

す。

白血病細胞への作用(2016年)…慢性リンパ性白血病の細胞に対して、イベルメクチンが細胞死を誘導することが示されています。トリプルネガティブ乳がんでは、イベルメクチン+抗PD-1抗体(balstilimab)併用…試験(Phase I/II)開始。

脾がん・結腸がんなどでの併用治療観察…一部臨床データでは、進行がんへの併用により腫瘍縮小例が報告されています。

メベンダゾールの研究例

- ・イベルメクチン(Ivermectin)はもともと寄生虫の駆除薬(虫下し)として使われてきた薬です。



- ・近年、イベルメクチンががん細胞に対しても効果を示すことが、国内外の研究で報告されています。
- ・再利用が可能なため、抗がん剤としての期待が高まっています。



イベルメクチンは、実は抗がん剤として有望？

- ・世界では、乳がん・白血病・肺がんなどに対する研究が進行中。
- ・現在は臨床試験段階であり、日本では正式な抗がん剤としては未承認です。
- ・でも、新たな治療法として注目が高まっています



臨床試験 → 未来の治療法

これからのイベルメクチンに期待

脾臓がんモデルにおける効果(2013年)…メベンダゾールが脾臓がん細胞に対してアポトーシス(自然な細胞死)を誘導し、腫瘍の進行を抑制したと報告されています。

悪性脳腫瘍(グリオブラストーマ)に対する効果(2011年)…高悪性度の脳腫瘍に対し、メベンダゾールが腫瘍の増殖を抑制したという動物実験の報告があります。

進行がんにおけるPhasella試験…高用量(最大4g/日)で安全性は確認するも、腫瘍進行が止

古田一徳(ふるた・かずのり)

1986年 北里大学医学部卒業、外科入局。1987年 長野厚生連北信総合病院。1989年 元国立小児病院外科。1992年 北里大学外科助手。1995年 新潟中条中央病院外科医長。1997年 前国立大蔵病院外科(現 国立成育センター)。1999年 北里大学医学部外科診療講師。2001

年 ドイツ・ベルリンフンボルト大学一般・移植外科(短期留学)。2005年 北里大学医学部外科専任講師。北里大学外科肝胆臓主任。2010年 北里大学外科准教授、北里大学外科非常勤講師を経てふるたクリニックを開院。医療法人社団ケーイー ふるたクリニック 理事長

まらず、単剤では限界もあるという報告があります。

症例報告…副腎皮質がんや進行大腸がん、連日100mg投与で腫瘍縮小・長期生存を示す症例が存在したという報告があります。

● 注意すべき点 安全性の確保

もともと寄生虫薬として承認されているため比較的安全とされていますが、抗がん効果として使用する際の長期使用や高用量での使用には注意が必要だと思います。あくまで「可能性」の段階であり、がんの種類やステージによって効果は異なると思います。

主治医の先生とよく相談してください。

● 当院での対応について

当クリニックでは、イベルメクチンやメベンダゾールを希望される方に対し、最新の医学的エビデンスに基づいた丁寧な説明と共に、必要に応じて医師の管理下での補完療法としての提供をしています。標準治療と併用する形で活用をお願いしていて、患者さん一人ひとりの背景や病状に合わせた提案を行っています。

● 比較と今後の研究方向

	主な作用機序	エビデンスステージ	臨床試験状況
イベルメクチン	ミトコンドリア阻害、がん幹細胞抑制、オートファジー誘導、免疫活性化	in vitro、動物、初期臨床試験	TNBCでPhase I/II試験進行中
メベンダゾール	微小管阻害、がん幹細胞抑制、抗血管新生	in vitro、動物、症例報告、Phase IIa	

● 実際の使用はどうか？

海外では、イベルメクチンは前臨床・予備臨床試験で「多層的抗がん作用」を示し、進行中の臨床試験によってヒトへの展開が進んでいるようです。また、メベンダゾールは低毒性・低価格の既存薬として、がん幹細胞・転移阻害など幅広い作用を持ち、単剤より併

用薬としての研究が進行しているようです。

抗がん剤と違って副作用は少ないと思っています。どちらの薬も「がん治療の補完」として有用である可能性がある一方、単独使用に期待される十分な臨床データは未だ限られていると思います。

現時点では、イベルメクチンもメベンダゾールも「がん治療薬」としては保険適用されておらず、正式な治療法ではありません。つまり、標準治療(抗がん剤、手術、放射線)にとって代わるものではなく、補完的に使用される可能性がある薬と考えます。

今後、期待したいものの、アメリカや一部の欧州諸国では「再目的化薬(repurposed drugs)」として臨床試験が進行中のケースもありますが、日本国内では研究段階であり自由診療または研究的使用としての扱いになります。

参考文献

- 1) Ivermectin represses Wnt/ β -catenin signaling by binding to TLE2, a regulator of phosphatidylinositol 3-kinase-related kinases.
- 2) Honami Yonezawa et al: Ivermectin represses Wnt/ β -catenin signaling by binding to TLE2, a regulator of phosphatidylinositol 3-kinase-related kinases. *Science* 2022 Mar 7;375(3):103912. doi: 10.1126/science.103912
- 3) Heidary F, et al. Ivermectin: a potent new antiproliferative agent for human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015.

- 4) Juarez M, et al. Ivermectin shows clinical activity in CLL: inhibition of survival pathways and synergy with other drugs. *Clin Cancer Res*. 2016.
- 5) Bai RY, et al. The anthelmintic mebendazole induces apoptosis in cancer cells by inhibiting microtubule formation. *Clin Cancer Res*. 2011.
- 6) Nygren P, et al. Repurposing mebendazole as a candidate for drug repositioning in cancer therapy. *Anticancer Res*. 2013.
- 7) Dou QR, et al. mTOR pathway inhibition by ivermectin induces autophagy and potentiates anticancer activity in various models. *Cell Cycle*. 2016.
- 8) Aberle H, Bauer A, Stappert J, Kispert A, Kemler R. β -catenin is a target for the ubiquitin-proteasome pathway. *EMBO J*. 1997;16:3797-3804.
- 9) Arena J.P., Liu K.K., Pares P.S., Schaeffer J.M., Cully D.F. Expression of a glutamate-activated chloride current in *Xenopus* oocytes injected with *Caenorhabditis elegans* RNA: evidence for modulation by ivermectin. *Brain Res. Mol. Brain Res*. 1992;15:339-348.
- 10) Birkenmeier J.G., Wootton L.L., Michalangieli F. The inhibition of the sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase by macrocyclic lactones and cyclosporin A. *Biochem. J*. 2002;366:255-263.
- 11) Burg R.W., Miller B.M., Baker E.E., Birnbaum J., Currie S.A., Hartman R., Kong Y.L., Monaghan R.L., Olson G., Putler L, et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1979;15:361-367.