

統合医療で がんに克つ



シリーズ
医療の現場から

淡海医療センター 腹膜播種センター 水本明良センター長に訊く

「腹膜播種は抗がん剤治療しかありません」と言われても、

腹膜切除術が適応であれば治ったり、長期に生存できたりします

（アメリカの外科医ポール・シユガーベーカーが

「腹膜播種はお腹の局所のがんである」との考えの下に、腹膜切除術を提唱

特別インタビュー
私のがん治療

大阪肛門科診療所 佐々木みのり 副院長に訊く

イベルメクチンによるがん治療を広めていきたいと思っています

創刊 18 周年記念

特集

統合医療のエビデンス

～科学に基づくもうひとつのがん治療

統合医療は免疫設計である

～がんを寛解に導くには、
免疫を理解し理論を積み重ねて再発を防ぐ

萬 憲彰 医療法人医新会 よろずクリニック 理事長

がん治療を支えるオゾン療法

～エビデンスに基づいた4つの作用メカニズム

松村 浩道 日本医療・環境オゾン学会 会長 鎌倉元氣クリニック 院長

ドイツへ回帰せよ

水上 治 健康増進クリニック 名誉院長

エビデンスに乏しい補完代替医療も統合医療の必要枠

川嶋 朗 日本臨床統合医療学会 理事長 統合医療SDMクリニック 院長

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 理事長
ふるたクリニック
メディカルプランチ表参道

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、「フェンベンダゾールについて」「メベンダゾールは、がん治療の希望になりうるのか」についてお話します。

メベンダゾールは、がん治療の希望になりうるのか

古い駆虫薬に注目が集まる理由と、これからの展望

近年、がん治療の世界では「新しい薬を開発する」だけでなく、「昔から使われてきた薬を別の病気に応用できないか」という考え方が注目されていますが、これを「ドラッグ・リポジショニング（薬の再開発）」といいます。その代表候補の1つと

して関心を集めているのが、メベンダゾールです。メベンダゾールはイベルメクチンと同じく、本来は寄生虫を治療するための「駆虫薬」です。長年にわたって世界中で使われてきた薬であり、安全性に関する経験が比較的多く蓄積されています。なぜこの駆虫薬が、がん治療の候補として注目されているのでしょうか。理由は、研究が進むにつれて、メベンダゾールががん細胞の増殖

に必要な仕組みをいくつも妨げる可能性がわかってきたからです。代表的なのは、微小管と呼ばれる細胞の骨組みを乱す作用です。がん細胞は活発に分裂しますが、分裂には微小管というものが重要です。メベンダゾールはこの仕組みに干渉し、がん細胞がうまく増えられないようにすると考えられています。さらに、腫瘍の血管新生を抑える作用、細胞死（アポトーシス）を促す作用、薬剤耐性に関わる経路や腫瘍微小環境への作用も報告されています。

基礎研究（細胞レベルの実験）では、脳腫瘍、大腸がん、乳がん、肺がん、卵巣がんなど、さまざまながんで有望な結果が示されています。とくに脳腫瘍領域では、メベンダゾールが血液脳関門をある程度越える脂溶性の薬であることから、ほかの薬にはない利点が期待されました。動物実験でも腫瘍増殖の抑制が報告され、脳腫瘍で先行して臨床試験が行われてきた背景があります。

そして、微小管阻害、血管新生抑制、アポトーシス誘導、がん幹細胞様性や薬剤耐性関連経路への作用など、多面的な抗腫瘍作用が繰り返し報告されています。一方で、人でのエビデンスはまだ限定的で、「有望だが、標準治療として確立した」とはまだ言えない段階と思います。

メベンダゾールのがんに対する作用機序

メベンダゾールの中核作用は微小管阻害ですが、それだけでは説明しきれず、腫瘍生物学的には多標的的です。脳腫瘍・乳がんモデルではHIF1 α /HIF2 α 関連の低酸素応答抑制、免疫系では単球・マクロファージのM1寄り変化、さらに一部モデルではEMT（上皮間葉転換）、浸潤、幹細胞性低下が示されています。EMTは、がん細胞の浸潤・転移や幹細胞性の獲得に深く関与するプロセスであり、一般的にはEMTが進行すると浸潤能が高まり、がん幹細胞（CSC）の性質も増強されます。逆にEMTの抑制は、これら悪性形質の低下をもたらすといわれています。つまり、古典的な「抗分裂薬」というより、腫瘍細胞・微小環境の両方に触る可能性のある再目的化薬という理解が実態に近いです。

比較的前向きな結果としてよく引用されるのが、転移性大腸がんに対するFOLFOX4による化学療法＋ベバシズマブ（分子標的薬、商品名：アバスタン）の追加研究です。2022年6月のエジプトの大学からの報告ですが、12週間の治療でランダム化比較試験では、メベンダゾール追加群で奏効率や無増悪生存期間の改善が報告されました。ただし、40例規模と小規模で、他施設・大規模試験での再現が必要と報告されています。

メベンダゾールの大きな課題は、抗がん薬として使うには腸管からの

吸収性・投与した薬物のうち全身の血液循環に到達した割合を示すバイオアベイラビリティが安定しにくいことです。進行消化器がんの試験では、高用量でも目標血中濃度に届いた患者が限られ、全例で病勢進行（効果がなかった）したという報告もあります。

したがって、現時点での位置づけは、「夢の万能薬」ではないが、古い安全性実績を持つ薬を、新しいがん治療の部品として再評価している段階」と表現するのが最も正確ではないでしょうか。特に今後は、単剤よりも併用療法、バイオマーカー選択、製剤そのものの改良で前進する可能性があります。

では、将来性はあるのでしょうか。私は、将来性はあるが、過大評価は禁物だと考えます。メベンダゾールは価格が比較的安く、長年使われてきた薬であり、複数の作用点を持つ可能性があります。こうした特徴は、近年問題になっているがんの薬剤耐性に対して魅力的です。ただし、現時点では「これだけでがんが治る」と言える証拠はどこにもありませんし、自己判断で使うべき薬でもありません。肝機能障害や血球減少などの副作用チェック、併用薬との関係、がん種ごとの相性など、医療管理のもとで慎重に扱うべきです。

メベンダゾール＋高濃度ビタミンC点滴＋オゾン療法との組み合わせはどうか

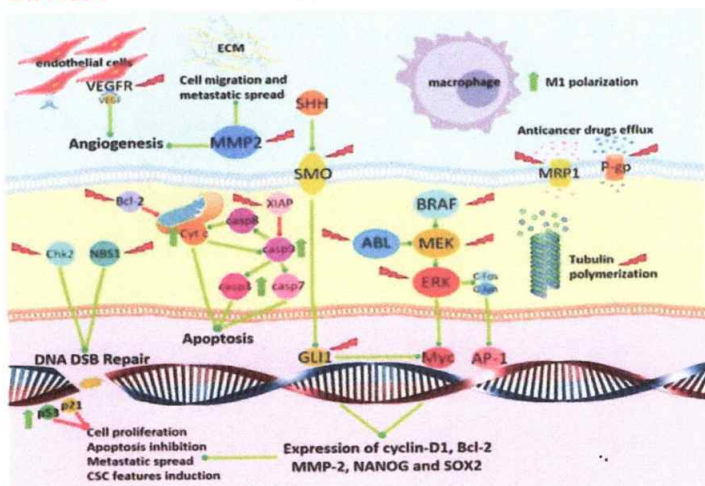
メベンダゾール＋高濃度ビタミンC点滴＋オゾン療法を直接検証した臨床試験は、現時点ではありません。したがって、現段階ではエビデンスに基づく「確立した併用レジメン」とは言えません。一方で、各治療の作用点を並べると、理論的には相補的になりうる部分があります。ただし、それはあくまで機序的仮説であって、臨床的有効性の証明ではありません。

メベンダゾールは主に微小管阻害、低酸素応答抑制、腫瘍幹細胞性・浸潤性への抑制が中心です。点滴でビタミンC投与量が50g以上の高濃度ビタミンC点滴は、静注高用量では過酸化水素産生を介したプロオキシダント作用が主要仮説で、2024年の転移性膵がんランダム化第2相ではgemcitabine + nab-paclitaxel の治療に高濃度ビタミンC点滴（75gの点滴を週3回）の追加でOS/PFS（全生存期間/無増悪生存期間）延長が報告されました。オゾン療法は、がんそのものへの確立治療というより、現在の臨床では倦怠感、疼痛、不安、化学療法関連毒性やCIPN（化学療法誘発性末梢神経障害）などの副作用軽減での報告が多

メベンダゾールのがん細胞に対する作用機序

Cancers 2019, 11(9)から引用、改変

- * チューブリン脱重合
- * 血管新生阻害
- * がんのシグナル伝達経路の阻害
- * 化学療法・放射線治療への感作
- * アポトーシスの誘導・細胞毒性
- * キナーゼの阻害
- * 抗腫瘍免疫応答の誘導



抗腫瘍効果の概略化。緑の線=誘導および/または活性化;赤線=抑制および/またはダウンレギュレーション;緑色の矢印=MBZによる誘導/過発現;赤い稲妻=MBZによる抑制・ダウンレギュレーション/劣化 ECM = 細胞外マトリックス;Cyt c = シトクロム c;CASP3-7-8-9 = カスパーゼ 3-7-8-9;CSCe = がん幹細胞

理論的には、メベンダゾールは細胞骨格・低酸素適応・幹細胞性に触り、高濃度ビタミンC点滴はredox負荷を介して腫瘍細胞を傷害し、オゾン療法は宿主側の酸化還元応答・炎症調整・症状緩和に働く可能性があります

刺激による適応応答(Nrf2、抗酸化酵素系、炎症調整)として説明されます

メベンダゾール・イベルメクチン・フェニベンダゾールの違い

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

ルメクチン(IVM)、フェンベンダゾール(FBZ)はいずれも寄生虫治療薬ですが、抗腫瘍作用の観点では作用機序・エビデンスレベル・臨床的位置づけが明確に異なりま

まず、メベンダゾールはベンズイミダゾール系であり、β-tubulin結合による微小管阻害が主作用です。これはピンカアルカロイドに近い機序で、細胞分裂抑制、アポトーシス誘導、血管新生抑制、HIF経路抑制などが報告されています。前臨床データは豊富で、さらに第1相・第2相試験が複数存在し、安全性・併用可能性の検討が進んでいます。したがって3剤のなかでは、最も臨床研究が進んでいる「再目的化候補薬」です。一方で有効性は未確立であり、現時点では補助的・研究的な位置づけにとどまります。

次にイベルメクチンは、マクロライド系抗寄生虫薬で、主作用はグルタミン酸依存性C1チャンネルを介した神経筋遮断ですが、がん領域ではWnt/β-catenin, PI3K/Akt/mTOR, YAP/TAZなどのシグナル抑制、オートファジー誘導、免疫調整作用が報告されています。in vitro(試験管内での実験)・in vivo(生体内での実験)データは比較的多く疫学的・観察研究も散見されますが、抗がん目的の前向き臨床試験はまだ限定的です。したがって、メベンダゾールよりも一段エビデンスが

弱く、機序は多彩だが臨床的確定性は低い段階と評価されます。

フェンベンダゾールは同じくベンズイミダゾール系で、機序的にはメベンダゾールに近く微小管阻害が主体ですが、ヒト医療用としての承認がなく、エビデンスの多くは前臨床または症例報告レベルです。抗がん作用としては、P53経路、グルコース代謝抑制、微小管障害などが示唆されていますが、ヒトでの用量・安全性・有効性の体系的データが極めて乏しい点が最大の課題です。

● 今後の展望

今後の展望としては、第1に単剤ではなく、既存治療との併用です。第2にどのがん種・どの患者さんに合うかを見極めるバイオマーカー研究です。第3に吸収性を改善した新しい製剤開発です。この3つが進めば、メベンダゾールは「単なる話題の薬」から、「特定の場面で役立つ実用的な補助薬」へ進化する可能性があります。

大切なのは、希望を持ちながらも現時点では医学的には冷静であることです。メベンダゾールは、現時点ではまだ標準治療の代わりではありません。しかし、研究の積み重ねによって、標準治療を支える「追加の一手」になる可能性はあります。「古い薬のなかに、新しい価値を見いだす」そこにこれからのがん治療の1つの未来があるのかもしれない。

参考文献

- 1) Andrea Emanuele, Guerinluca Triggiani, Maria Maddalo, Marco Lorenzo Bonù. Mebendazole as a Candidate for Drug Repurposing in Oncology: An Extensive Review of Current Literature. *Cancers* 2019, 11(9), 1284; <https://doi.org/10.3390/cancers11091284>
- 2) Sasaki J, Ramesh R, Chada S, Comyo Y, Roth JA, Mukhopadhyay T. The anthelmintic drug mebendazole induces mitotic arrest and apoptosis by depolymerizing tubulin in non-small cell lung cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2002;1:1201-1209.
- 3) Bai RY, Staedtke V, Aprhys CM, Gallia GL, Riggins GJ. Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multiforme. *Neuro. Oncol.* 2011;13:974-982. doi: 10.1093/neuonc/nor077.
- 4) De Witt M, Gamble A, Hanson D, Markowitz D, Powell C, Symons M, Atlas M, Bookvar J, Ruggieri R, Symons M. Repurposing Mebendazole as a Replacement for Vincristine for the treatment of Brain tumors. *Mol. Med.* 2017;23:50-56. doi: 10.2119/molmed.2017.00011.
- 5) Sahar K Hegazy, Ganjal A El-Azab, Fatma Zakaria, Mohamed F Mostafa, Reham A El-Choneimy. Mebendazole: from an anti-parasitic drug to a promising candidate for drug repurposing in colorectal cancer. *Life Sci.* 2022 Jun 15;299:120536. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120536.
- 6) A randomized trial of pharmacological ascorbate, gemcitabine, and nab-paclitaxel for metastatic pancreatic cancer. *Kellicie L Bodeker, a Brian J Smith d, Daniel J Berg, c, Chandrika Chandrasekharan c, Saina Sharif c, Naomi Fei c, Sandy Volstedt a, Heather Brown a, Meghan Chandler a, Amanda Loraek a, Stacy McMichael a, Jared Wulfekuhle a, Brett A Wagner a, Garry R Buettner a, Bryan G Allen a, Joseph M Caster a, Barbara Dion e, Mandana Kangar e, John M Buatti a, Joseph J Cullen. A randomized trial of pharmacological ascorbate, gemcitabine, and nab-paclitaxel for metastatic pancreatic cancer. *Redox Biol.* 2024 Oct 2;77:103375. doi: 10.1016/j.redox.2024.103375*
- 7) Luder PJ, Sifert B, Wlasek F, Meister F, Bricher J. Treatment of hydatid disease with high oral doses of mebendazole. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986;31:443-448. doi:10.1007/BF00613522.
- 8) Mukhopadhyay T, Sasaki J, Ramesh R, Roth JA. Mebendazole elicits a potent antitumor effect on human cancer cell lines both in vitro and in vivo. *Clin. Cancer. Res.* 2002;8:2963-2969.
- 9) Nygren P, Frykås M, Agerup B, Larsson R. Repositioning of the anthelmintic drug mebendazole for the treatment of colon cancer. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2013;139:2133-2140. doi: 10.1007/s00432-013-1539-5.
- 10) Bai R-Y, Staedtke V, Aprhys CM, Gallia GL, Riggins GJ. Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 2011;13:974-982. doi: 10.1093/neuonc/nor077.
- 11) Doudican NA, Byron SA, Pollock PM, Orlow SJ. XIAP downregulation accompanies mebendazole growth inhibition in melanoma xenografts. *Anticancer Drugs.* 2013;24:181-188. doi: 10.1097/cad.0b013e32835a43f1.
- 12) Dobrosotskaya I, Hammer G, Scheingart D, Matusen K, Worden F. Mebendazole monotherapy and long-term disease control in metastatic adrenocortical carcinoma. *Endocr. Pract.* 2011;17:e59-e62. doi: 10.4158/EP10390CR.
- 13) Nygren P, Larsson R. Drug repositioning from bench to bedside: Tumour remission by the anthelmintic drug mebendazole in refractory metastatic colon cancer. *Acta Oncol.* 2014;53:427-428. doi: 10.3109/0284186X.2013.844359.