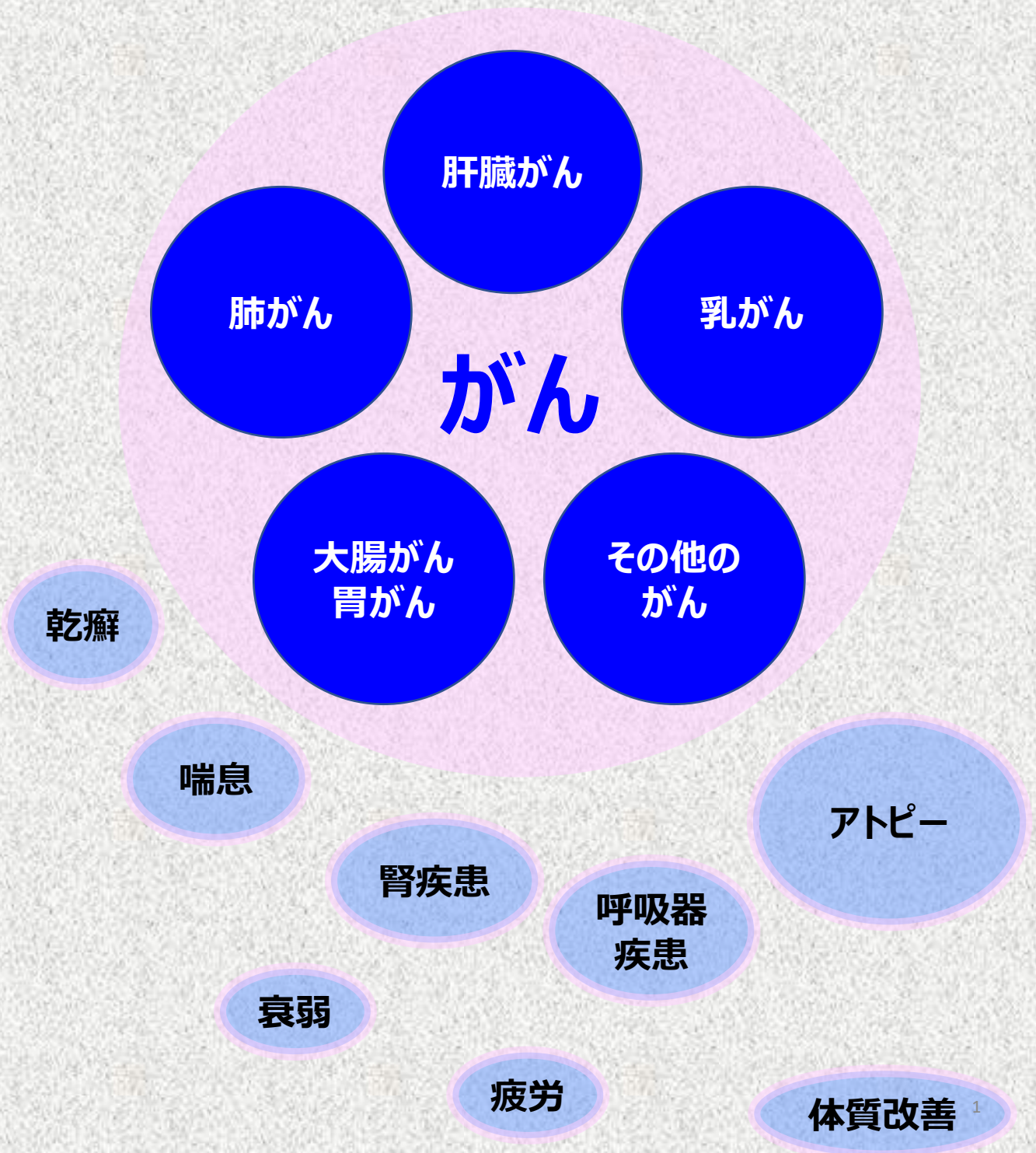


抗がん**エビデンス**を蓄積し続ける

フアイア (Huaier)

エンジュの老木に寄生するキノコの菌糸体からの抽出物

他の領域でも**エビデンス**が！



目次

- 1 抗がんエビデンスを積み重ねるフアია
- 2 フアイアの抗がん作用
- 3 ランダム化大規模臨床研究が最大の説得材料
- 4 いろいろながん種に対する効果
- 5 フアイアの抗がん作用に対する進行中の
臨床試験
- 6 抗がん領域以外での効果
- 7 中国での効果・効能
- 8 フアイアの歴史
- 天然のフアイアを求めて安国（中国）へ

日本フアイア研究会

1 抗がんエビデンスを積み重ねるファイア

2018年5月に超一流英文雑誌GUTにファイアの肝臓がん手術後1,000例に対するランダム化臨床試験が掲載され、ファイアの抗がん作用は臨床研究で確認されました。まず、GUTが超一流英文雑誌である理由のひとつは、インパクトファクターが極めて高いことです。最新のインパクトファクターは、ほぼ18点にまで上がりました。インパクトファクターは3年間にその雑誌が引用された回数から計算されます。点数が高いほど素晴らしい雑誌と見なされるのです。消化器領域では最高峰の雑誌になります。

そして今回GUTに掲載されたファイアの論文は、約1,000例の肝臓がん手術後の患者さんをファイアを内服する群と内服しない群に分けて、その後の経過を追うと、ファイアを内服した患者さんが明らかに長生きしたという結果なのです（後述）。

そして、肝臓がん以外の悪性腫瘍に対して、同じような大規模臨床研究が現在複数進んでいます（後述）。そして乳がんに対する臨床試験ではファイアの実薬と、ファイアの成分を含まず、ファイアそっくりで鑑別できない偽薬を用いたダブルブラインドのランダム化研究が進んでいます。ダブルブラインドとは投与する医師も、投与される患者も実薬か偽薬かが分からないというもっとも信頼性の高い研究です。

GUTの掲載された論文も最初はダブルブラインド研究で始まりましたが、完全な偽薬を作成することができずに、内服群と非内服群をくじびきで割り当てるランダム化臨床試験になりました。偽薬を作れない環境、つまり外科手術や放射線治療の有用性を実証する臨床試験ではダブルブラインドにはできませんので、今回のGUTの論文でも十分な信頼性があります。

臨床で明らかに有効であれば、ファイアの作用機序に興味湧きます。この順番が大切で、基礎的研究で抗がん作用があっても、実際に臨床では有効性を認めないことが遙かに多いのです。

ファイアの抗がん作用は2015年と2019年に英文でレビューが出されていますので、その2つの要点を和訳して以下に掲載します。詳細な内容に興味がある方は、是非実際の英文論文をご一読下さい。「PubMed」と検索していただき、そこに「論文名の最初の数文字」と「Huaier」を入力すると、英文論文のフルテキストと図や表が無料で閲覧できます。

臨床的に認められるには複数のランダム化臨床試験が必要です。ファイアはまず肝細胞がんに対する臨床試験を勝ち抜きました。今後、乳がん、肺がん、消化器がんなどの臨床研究の結果が発表されます。ますますファイアの抗がんエビデンスが積み重なり、がん治療の一役をファイアが担うことを願っています。

<参考文献>

[Gut](#). 2018 Nov;67(11):2006-2016 IF 17.943

Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial.

<https://gut.bmj.com/content/gutjnl/67/11/2006.full.pdf>

Cancer Management and Research 2019;11 1541–1549 IF 3.702

Trametes robiniophila Murr: a traditional Chinese medicine with potent anti-tumor effects

<https://www.dovepress.com/trametes-robiniophila-murr-a-traditional-chinese-medicine-with-potent-peer-reviewed-fulltext-article-CMAR>

[Oncol Rep](#). 2015 Jul;34(1):12-21 IF 2.301

The anticancer effect of Huaier (Review).

<https://www.spandidos-publications.com/or/34/1/12/download>

2 ファイアの抗がん作用一覧

- 2-1 抗腫瘍作用
- 2-2 転移抑制作用
- 2-3 血管新生抑制作用
- 2-4 アポトーシス（細胞死）誘導作用
- 2-5 がん幹細胞の抑制作用
- 2-6 腫瘍特異的免疫調節作用
- 2-7 免疫刺激性サイトカインのT細胞増殖促進および分泌促進作用
- 2-8 M2マクロファージからM1マクロ
- 2-9 ファージへの分極の誘導作用
NK細胞活性の増強
- 2-10 ファイアの抗がん作用のメカニズム
のまとめ

2-1 フアイアの抗増殖作用

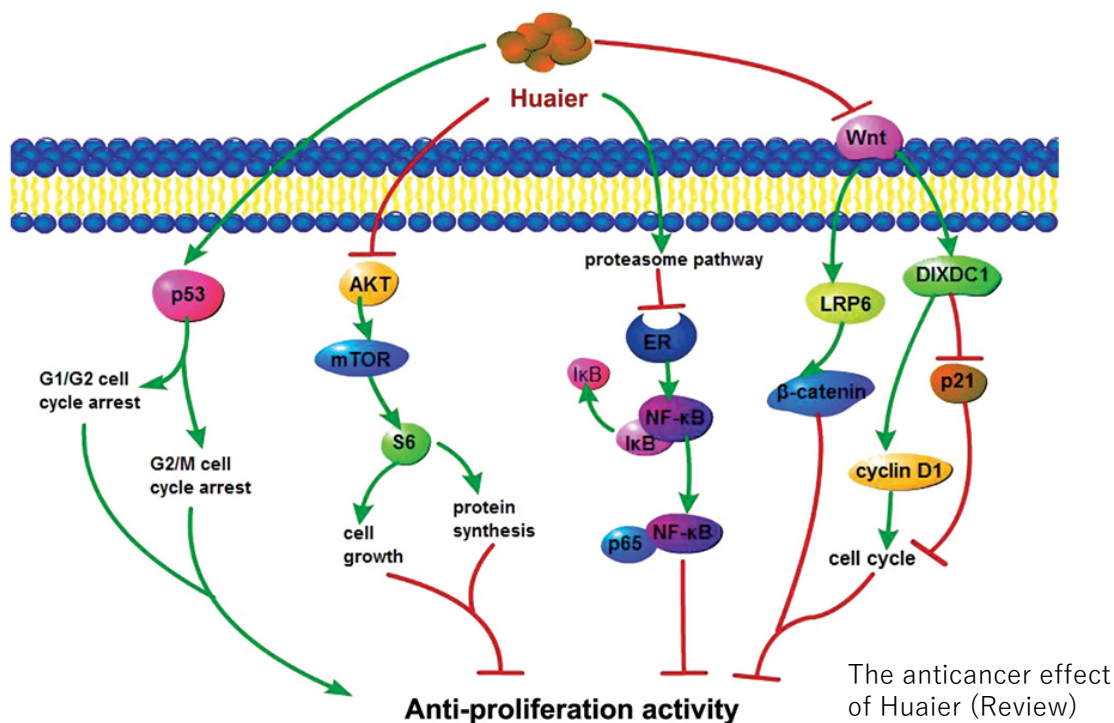


図1

フアイアのがん細胞の増殖を阻害する作用機序。p53の発現増強は、MCF-7、MDA-MB-231およびA875細胞におけるp53誘発性細胞周期を停止させ細胞増殖を阻害する。卵巣上皮がん細胞におけるpAKT/mTOR/S6キナーゼ経路の阻害も密接に関連している。フアイアは、NF- κ Bの活性化に対するエストロゲンの作用を消失させ、それによってエストロゲンによって誘導される乳がん細胞の増殖を抑制する。さらに、Wnt/ β -カテニン経路の抑制もフアイアの抗増殖効果に関与する。

pAKT/mTOR/S6経路

AKT/mTORシグナル伝達経路が細胞増殖には重要である。S6キナーゼ活性が減少すると、タンパク質合成が減少し、細胞増殖が阻害される。ウエスタンブロット分析によると、フアイアがSKOV3およびSKOV3.ip1細胞におけるpAKT発現の減少に従って、S235 - 236およびS240 - 244におけるS6のリン酸化がフアイア治療の72時間後に卵巣上皮がん細胞株(SKOV3、SKOV3.ip1およびHEY)で阻害されることを示し、pAKT/mTOR/S6キナーゼ経路がフアイアの抗増殖効果に関与することを示唆した。

ER/NF- κ B経路

フアイアがエストロゲン受容体 (ER) α 陽性乳がん細胞株(MCF-7、T47DおよびZR-75-1)においてエストロゲン刺激性増殖を効率的に阻害し、フアイア処理細胞におけるER α mRNAおよび蛋白質レベルの顕著なダウンレギュレーションが確認された。NF- κ B経路は、腫瘍形成の経路であり、フアイアはこの過程に関与している。フアイアがNF- κ Bの活性化に対するエストロゲンの効果を消失させ、乳がん細胞の増殖を抑制することが示唆された。

Wnt/ β -カテニン経路

フアイアはWnt/ β -カテニンシグナル伝達経路を介してがん細胞の増殖を阻害することが示された。フアイア治療後のWnt標的遺伝子発現の減少の検出は、Wnt/ β -カテニン経路阻害を示した。DIXDC1およびLRP6の発現の減少がフアイア治療で確認された。LRP6は軸索とDishevelledを細胞膜に発現し、それによって β -カテニンの分解を阻害し、 β -カテニンの核移行を促進した。DIXDC1およびLRP6の両方のダウンレギュレーションにより、Wnt/ β -カテニン経路を介したフアイアの抗増殖効果が確認された。

2-2 ファイアの転移抑制作用

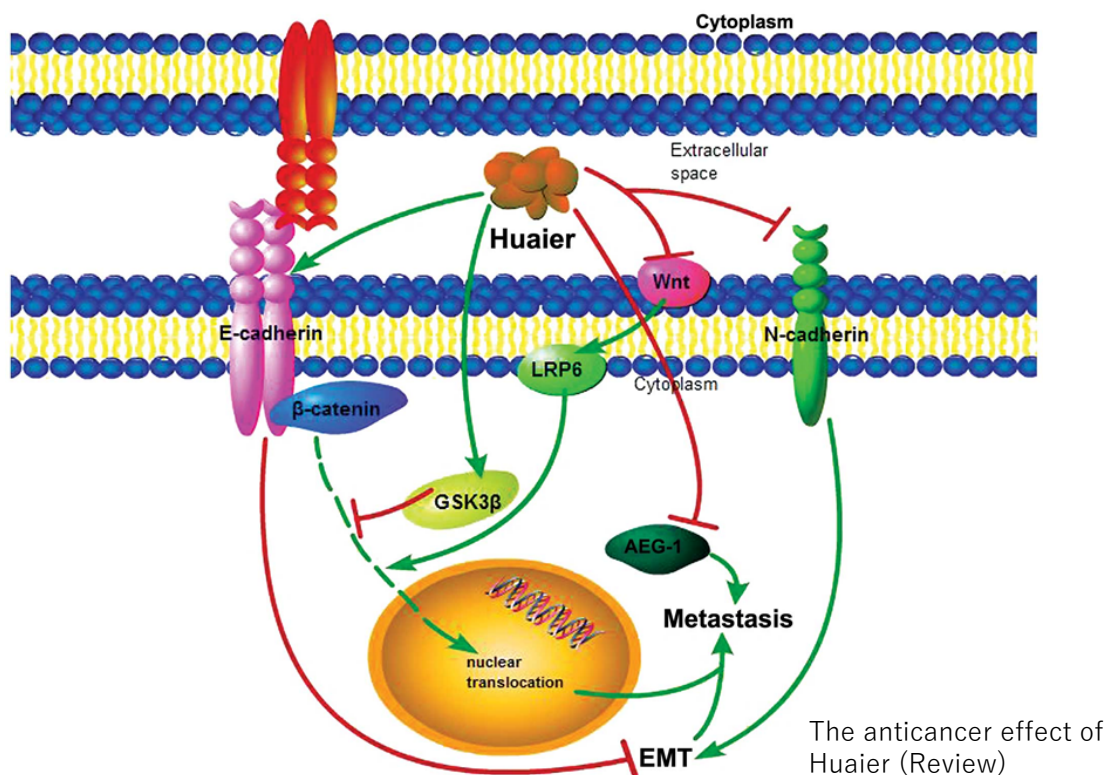


図 2

ファイアの抗転移効果の機序の模式図。ファイアは、GSK3 β / β -カテニンシグナル伝達経路を介して卵巣がん細胞における細胞運動性を低下させた。ファイアは、GSK3 β S9のリン酸化の阻害およびLRP6発現の増加により、タンパク質発現および β -カテニンの核内移行を抑制し、E-カドヘリン発現の増加、ひいては細胞運動性の阻害をもたらした。ファイアはAEG-1、N-カドヘリン発現の減少およびE-カドヘリン発現の増強を特徴とすることがわかった。

GSK3 β / β カテニン経路

β -カテニンは、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3 β (GSK3 β)によってそのユビキチン化およびリン酸化を阻害する。ファイアを24、48および72時間および濃度5.0および7.5mg/mlで処理した後、 β -カテニンの細胞質内蓄積および核内発現が時間依存的に顕著に減少したことを見出した。ファイアはまた、GSK3 β S9のリン酸化を阻害しながら、これらの細胞株におけるGSK3 β の総発現量を用量依存的に増強した。 β -カテニン核移行のプロモーターであるLRP6の発現は、ファイア投与にてSKOV3細胞で有意に減少した。これらのデータは、ファイアがタンパク質発現のみならず、GSK3 β およびLRP6による β -カテニンの核移行も抑制することを示している。E-カドヘリン発現の増加がファイア処理細胞で認められ、これはがん細胞の浸潤能を阻害した。ファイアがGSK3 β / β -カテニンシグナル伝達経路を介して卵巣がん細胞の細胞運動性を阻害することを明らかにした。

上皮間葉移行およびAEG-1経路の不活性化

ファイアで処理したMHCC97-H細胞についてファイアは細胞接着、侵入および移動を阻害し、抗転移効果を有することが実証された。上皮間葉転換のマーカーとしてのE-カドヘリンとN-カドヘリンの発現もウェスタンブロット解析により検出し、N-カドヘリン発現の低下およびE-カドヘリン発現の増強は、ファイアの抗転移効果が上皮間葉移行およびAEG-1経路の不活性化を介していることを示した。

2-3 ファイアの血管新生抑制作用

血管新生は、既存の血管からの新しい血管の形成として定義される。ファイアが腫瘍誘発性血管新生を阻害することを示している。ファイアはG0/G1期におけるサイクリン依存性キナーゼ阻害薬p21を促進し、細胞周期の停止をもたらした。ファイアは用量依存的にVEGFの発現とERKの活性化を阻害し、最終的に抗血管新生活性を示した。ファイアはまた、JNK、STAT3およびp65のリン酸化を抑制した。ファイアを毎日経口投与したマウスやウサギにおいて、血管の有意な減少およびアポトーシスの増強が観察された。

2-4 ファイアによるアポトーシス（細胞死）誘導作用

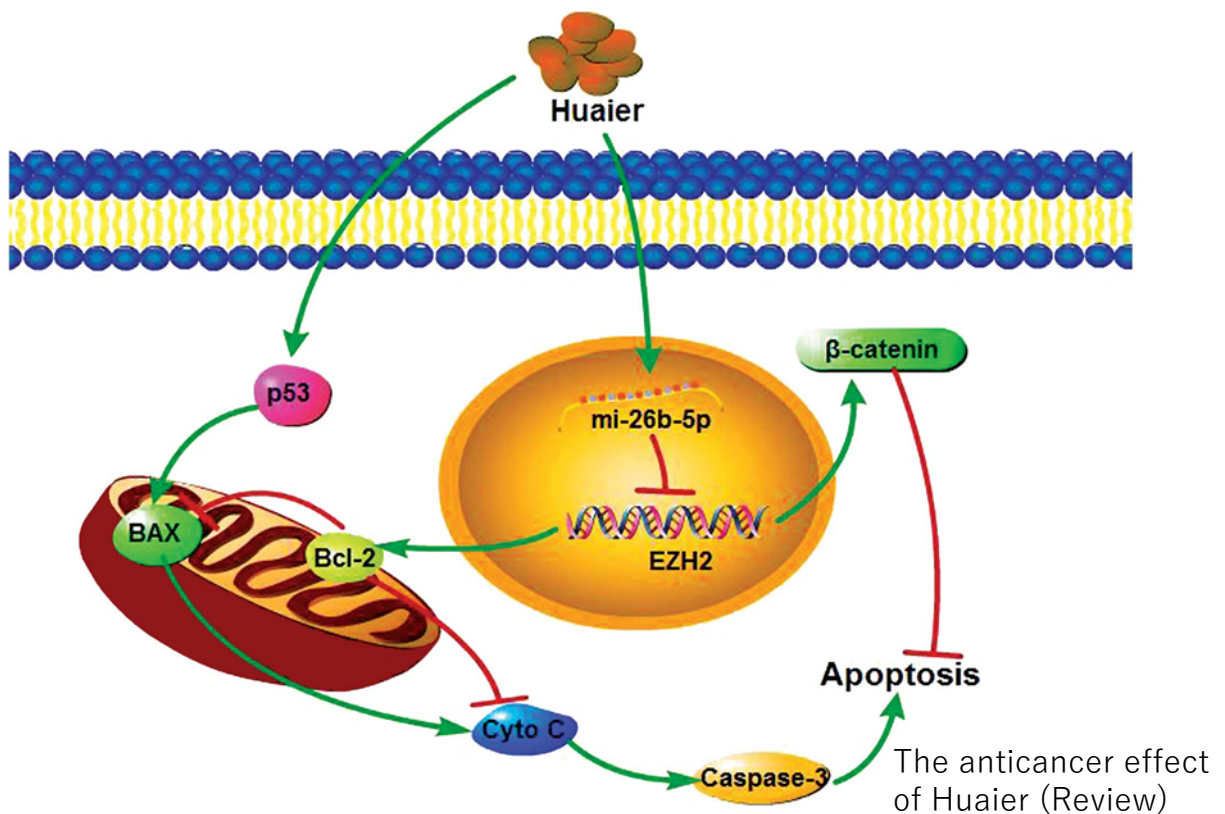


図3

ファイアは様々ながん細胞株において細胞アポトーシスを誘導する。ファイアがp53発現を増加させることによってBcl-2のBAXに対する比を減少させ、ファイア誘導性アポトーシスにおけるミトコンドリア経路の関与を示唆した。また、ファイアはmiR-26b-5p-EZH2を介したWnt/ β -カテニン経路の活性化を介してアポトーシスを誘導した。EZH2は、miR-26b-5pによって抑制された蛋白質であり、最終的にWnt/ β -カテニンシグナル伝達を介してBcl-2の発現を増強し、細胞アポトーシスを引き起こした。

2-5 ファイアによるがん幹細胞の抑制作用

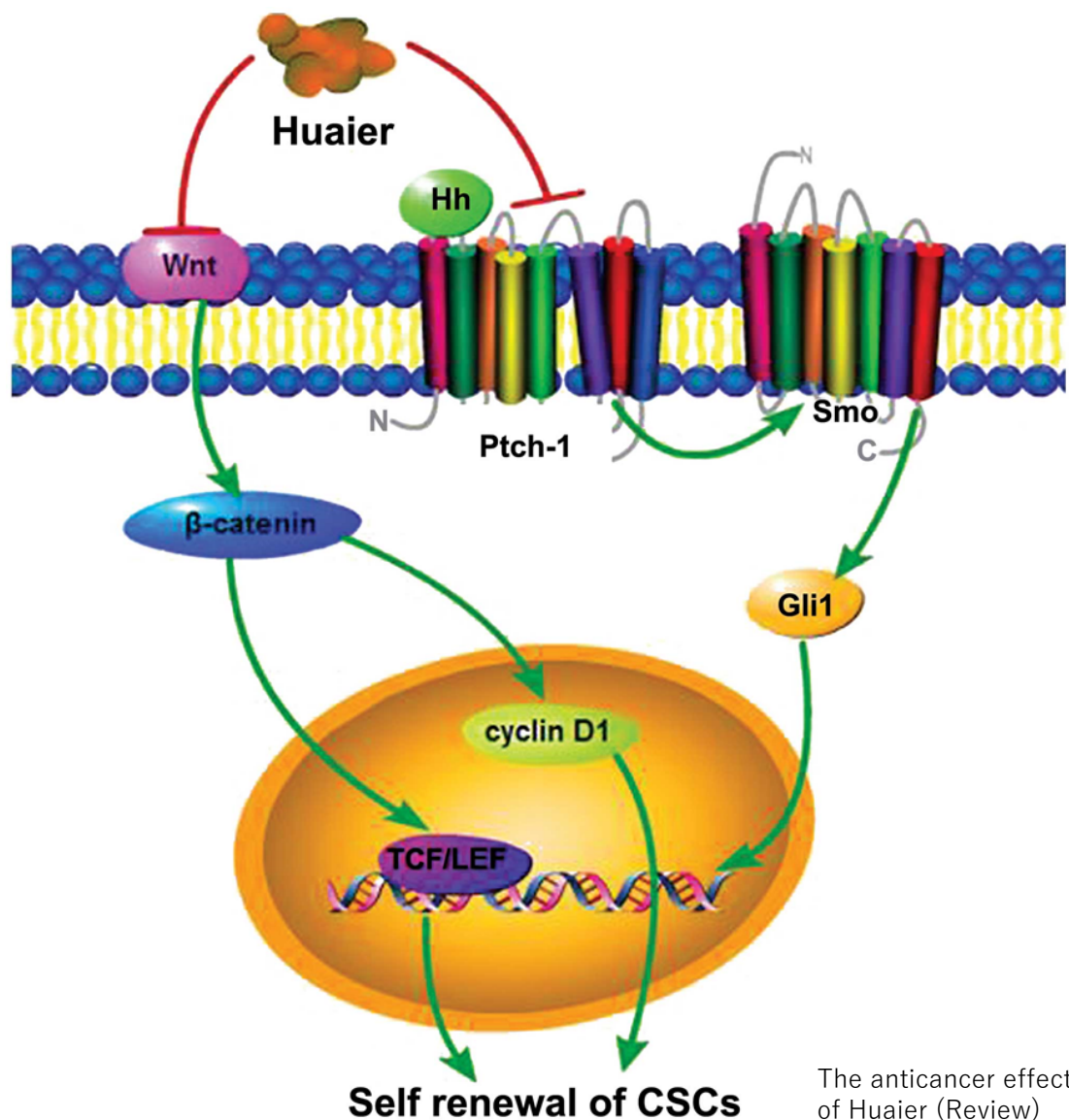
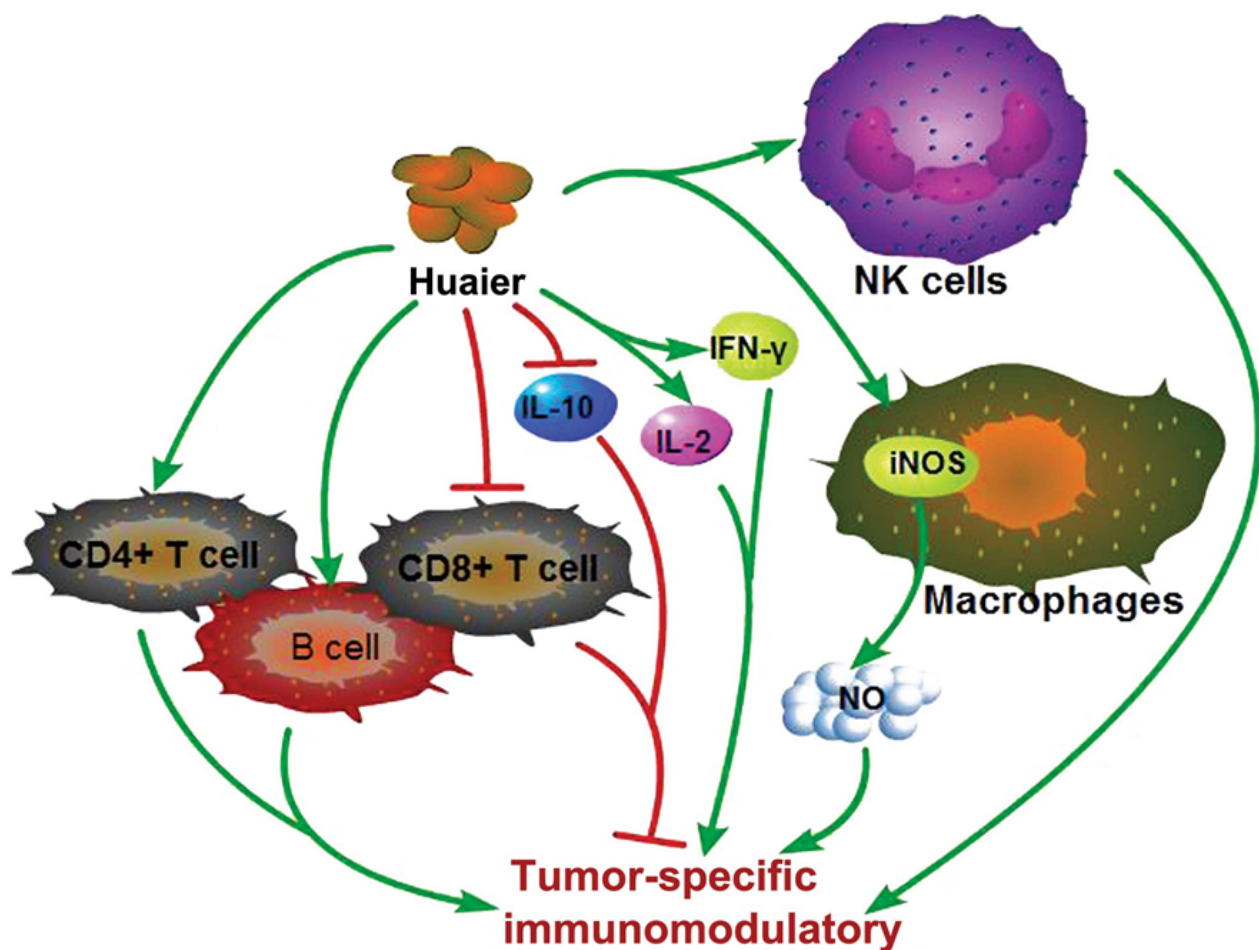


図4

がん幹細胞 (Cancer stem cell, CSC) に対するファイアの阻害作用は、Wnt/ β -カテニン経路のダウンレギュレーションおよびヘッジホッグ経路の抑制と関連している。ファイア治療後、 β -カテニンの発現を調節、核におけるTCF/LEFの活性化の減少およびサイクリンD1発現は、Wnt/ β -カテニン自己再生経路のダウンレギュレーションがファイアの潜在的標的であることを示唆した。Gli1の発現の減少は、ファイアが、Hhシグナル伝達を調節する乳がん幹細胞を消滅させるのに非常に有効であることを示した。

2-6 ファイアの腫瘍特異的免疫調節作用



The anticancer effect of Huaier (Review)

図5

ファイアには腫瘍特異的免疫調節作用がある。ファイアはリンパ球を有意に活性化し、Tリンパ球またはBリンパ球の増殖を促進し、マクロファージの食作用およびNO産生を増強し、NK細胞の分量を増加させ、NK細胞の活性を増強し、IFN- γ 、IL-2およびIL-10発現などのサイトカイン放出を調節し、これらは全てファイア治療によって誘導される腫瘍特異的免疫応答を導くのである。

ファイアは中医学（中国の漢方）の歴史のなかから発見された抗がん新薬です。中医学でも和漢（日本の漢方）でも基本は生薬の足し算です。一方でファイアは槐の老木に寄生するキノコです。ファイアの漢方的な使い方はHuai Qi Huangとしてファイアに枸杞子と黄精を加えて現在使用されています。一方でファイア単独では抗がん作用に着目して使用されています。ファイアも生薬ですので、多成分です。いろいろな成分がファイアに存在しているので、ここで述べているような複数の作用機序が存在します。そしてその作用機序が協働的に作用するからこそ、大規模臨床試験で明らかな差を生み出しました。また多成分だからこそ、免疫修飾作用が素晴らしく、免疫力を上げることが必要な抗がん作用ではその方向に、また後述する乾癬など免疫力を下げるが適している場合にはそんなことにも働きます。単一成分系の西洋薬剤では理解できないことも生薬では起こりえるのです。ですから、エビデンスがある外科治療、放射線治療、そして抗がん剤治療と、エビデンスを積み重ねるファイアを併用することはとても理に敵っています。

2-7 免疫刺激性サイトカインのT細胞増殖促進 および分泌促進作用

ファイア処置後、末梢血中のCD4⁺T細胞ならびに免疫刺激サイトカインIL-2およびIFN- γ の数および機能が増強される。しかし、免疫抑制性血清サイトカインIL-10は減少している。CD4⁺T細胞はさまざまなサイトカインを分泌することによって調節に関与するが、CD8⁺T細胞はがん細胞に対する直接的な「キラー」として存在する。ファイアがTおよびB細胞増殖の促進をもたらすことが示されている。ファイアによるマウスの処置は、微小環境におけるCD4⁺T細胞の増加を誘導した。CD4⁺Th細胞は、他の免疫細胞やがん細胞に対して刺激効果や抑制効果を示す可能性がある。

2-8 M2マクロファージからM1マクロファージ への分極の誘導作用

マクロファージは自然免疫の不可欠な要素の1つである。一般に、マクロファージは、CD16、CD32、TNF、IL-6、Arg1およびCD206などのいくつかの細胞表面マーカーおよび産生されるサイトカインに応じて、M1マクロファージとM2マクロファージに分類される。M1マクロファージは、Th1応答および抗腫瘍機能の促進において極めて重要な役割を果たす。M2マクロファージは、IL-10、Arg-1および他の免疫抑制性サイトカインを発現することによって抗炎症効果および前腫瘍効果を発揮する。M1 / M2の分極は主にサイトカインによって調節される。M1マクロファージからM2マクロファージへの変化は、ファイアによって量的にも機能的にも抑制および反転することができる。ファイアがM1及びIL-10を含むM2マーカーを抑制することを見出した。免疫組織化学アッセイでは、腫瘍におけるM2マクロファージの数がファイア処理後に減少したことを示した。しかし、NO産生およびM1マーカーiNOSは増加した。ファイアがマクロファージの食作用の抑制を減少させた。まとめると、ファイアは、腫瘍の進行を阻害するマクロファージの増加と機能を調節する可能性がある。

免疫機能以外に、マクロファージは組織修復および血管新生にも関与している。ファイアは、MMP2、MMP9、およびVEGFの発現を抑制することによって、マクロファージによって誘導される血管構造の形成に抑制効果を及ぼすことができた。

2-9 NK細胞活性の増強

NK細胞は、先天性免疫系の重要なエフェクター細胞であり、そして免疫学的監視において役割を果たす。末梢血中の低いNK細胞活性はがんのリスク増加と関連している。しかし、NK細胞の数および活性の両方がファイアでの処置後に増強された。がん治療におけるファイアの免疫調節効果を増強する。

2-10 ファイアの抗がん作用のメカニズム のまとめ

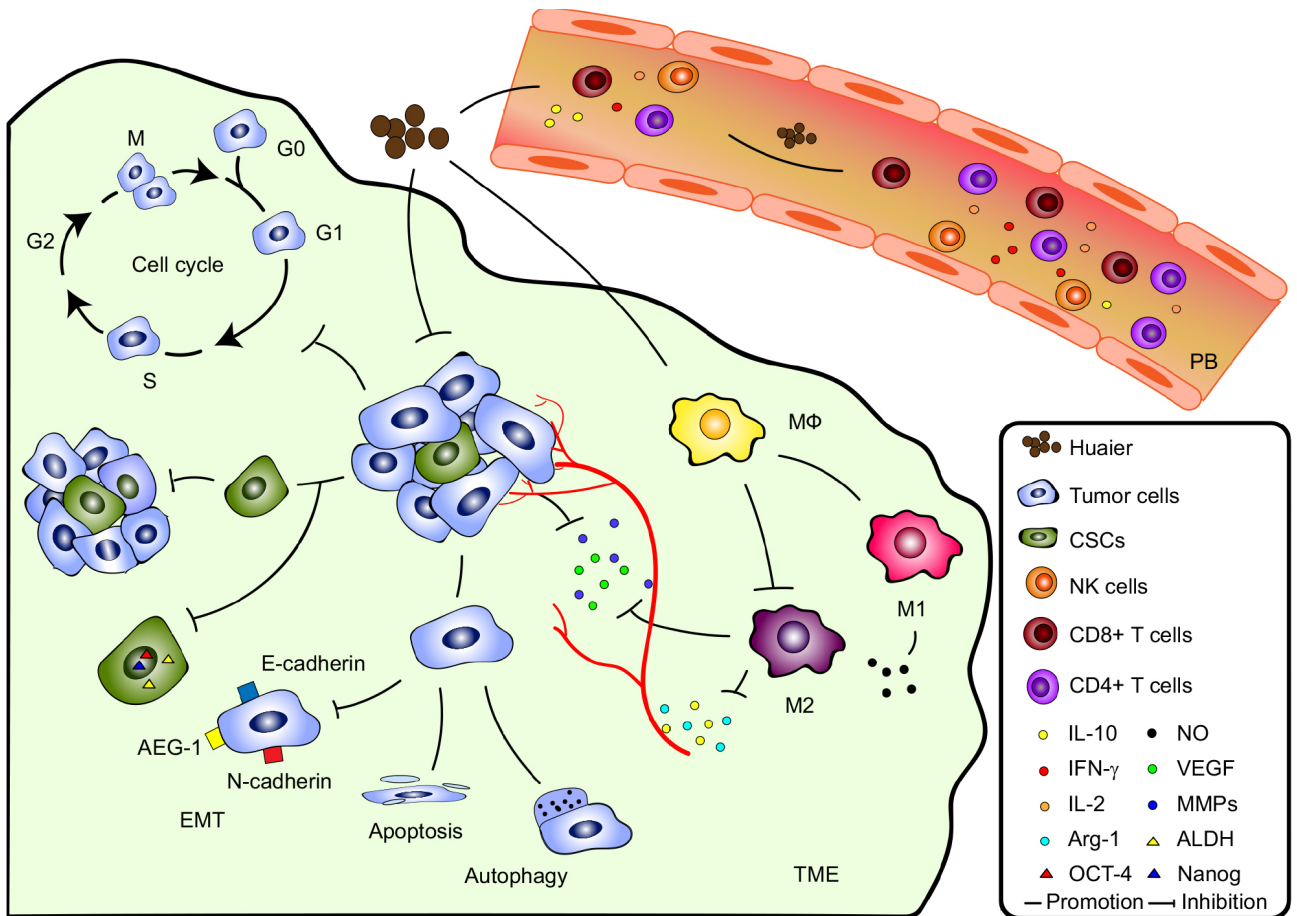


図6 ファイアの抗がん作用まとめ

Trametes robiniophila Murr: a traditional Chinese medicine with potent anti-tumor effects

ファイアはさまざまな段階での細胞周期停止、アポトーシスおよびオートファジーによる腫瘍細胞死の促進、幹細胞の抑制、ならびに腫瘍誘発性血管新生によって腫瘍の進行を直接阻害することができる。ファイアはまた免疫調節によって間接的な抗がん効果を発揮することができる。ファイアはマクロファージがM1マクロファージに向かって分極するのを助け、そして血管形成およびがんの進行を促進するM2マクロファージ由来のArg-1、IL-10、MMPおよびVEGFの発現を阻害する。一方、ファイアは、CD4⁺T細胞およびNK細胞の数と機能を増強し、IFN- γ やIL-2などの免疫賦活性サイトカインの産生を促進し、免疫抑制剤の分泌を抑制することにより、全身性の免疫調節効果を発揮する。

3 ランダム化大規模臨床研究が最大の説得材料

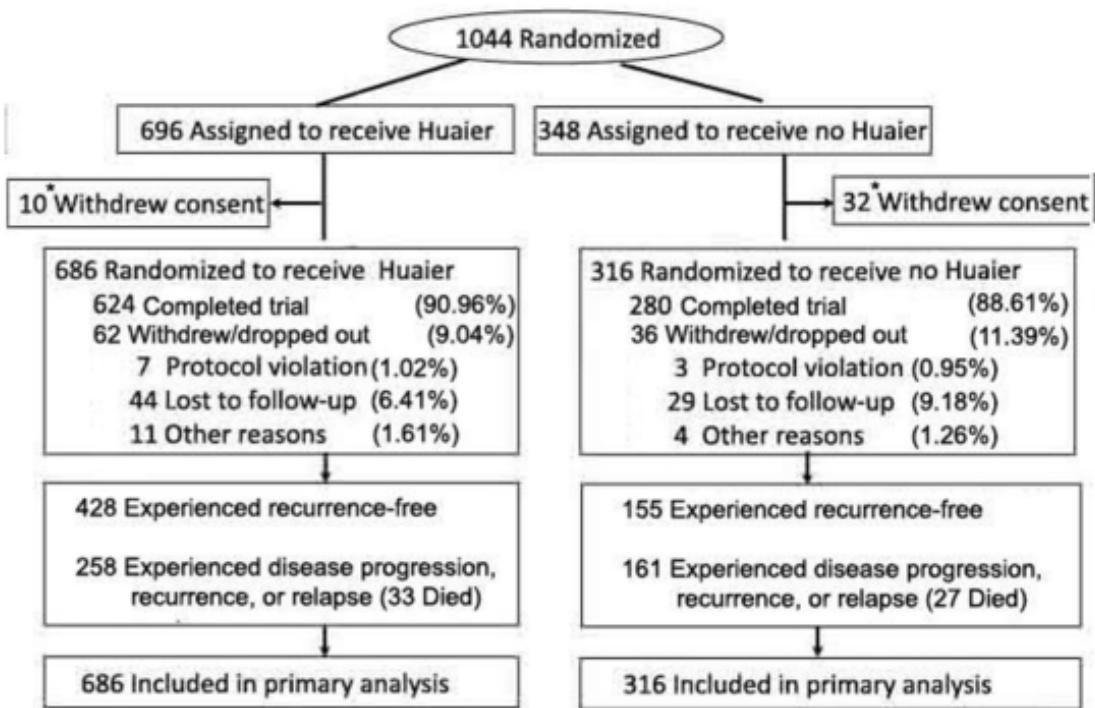
3-1 肝細胞がん手術後のランダム化臨床試験

2018年英文医学雑誌GUTに掲載されたフアイアの抗がん作用に関する臨床研究は、最初は二重盲検臨床研究で登録されました。しかし、実薬とは鑑別不能な偽薬が当時は作れなかったため、ランダム化臨床研究になっています。その概要は、39施設での根治手術後の肝臓がん1,044例に対して、フアイアを飲んだ群686例と飲まない群316例を比べました（ランダム化された内訳は以下の図を参照してください）。再発なし生存を第一の評価項目に、生存率を第二の評価項目にしての解析です。

96週後までの無再発率はフアイア投与群で62.39%、一方非投与群では49.05%となり、明らかな有意差を認めました。また、96週後の生存率はフアイア投与群で95.19%、非投与群で91.46%とこちらでも明らかな有意差を認めました。96週までの肝臓外での腫瘍再発率は、フアイア投与群で8.60%、非投与群で13.61%でした。実薬群ではフアイア20グラムを毎日3回飲ませました。

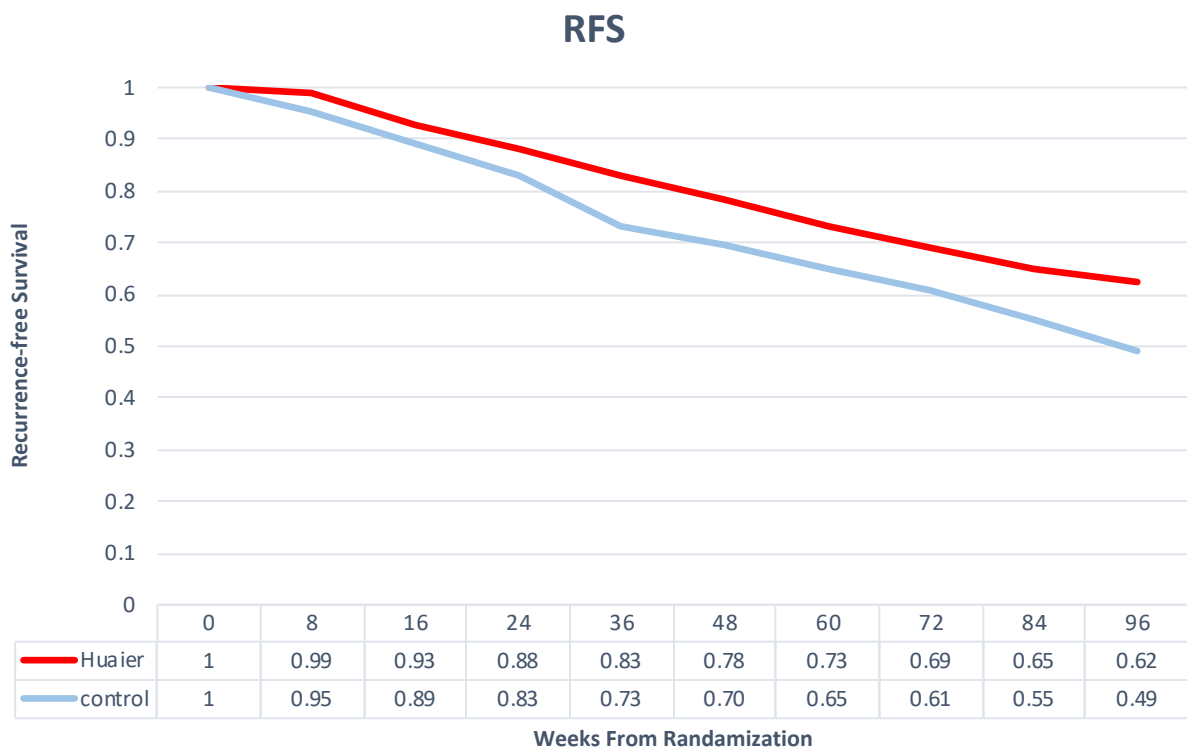
PubMedでフルテキストが閲覧可能です

Enrolment and outcomes. * indicates the withdrawal of consent prior to randomisation.



Qian Chen et al. Gut 2018;67:2006-2016

3-2 ファイアの無再発生存率上昇効果



Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial

上記は**Recurrence-free Survival (無再発生存率)**のグラフです。**Overall Survival (生存率)**と**Extrahapatic recurrence Rate (肝外再発率)**のグラフは原著をご確認下さい。
すべてで明らかな有意差があります。

1992年にファイアが中国政府から抗がん新薬として認定され、がんを患う患者さんに多数使用され、そして臨床医が有用性を確認し、有用性の報告は多数行われています。しかし、槐の老木に生えるキノコの成分に強力な抗がん作用があるということを、生薬に興味がない第三者に説明するには根拠が極めて薄いのです。本邦でもファイアをがん患者に使用する医師はおりますが、極めて少数派でした。もちろん、本邦でファイアを積極的に使用している医師からは、通常ではあり得ないような経過を辿る症例が報告されています。しかし、がんを患う患者さんはいろいろな治療を並行して行っています。そして日常の生活管理も精一杯努力しています。

明らかにエビデンスがある治療は、外科治療、放射線治療、そして薬物治療とされています。それは第三者を説得できる大規模臨床試験を勝ち抜いているからです。がん患者さんはいろいろなことを試みます。少しでも効果があると期待されることを積み重ねて、がんと闘っているのです。そういう状態である治療が明らかに有効であるというエビデンスは大規模臨床試験で、かつランダム化されていることです。今回、ファイアの肝臓がんでの有効性がランダム化臨床試験で確認され、ファイアは外科治療、放射線治療、そして薬物療法へ近づきました。しかし、大切なことは大規模臨床試験の蓄積です。

エビデンスがない治療が世の中にはたくさん存在します。それは2018年以前のファイアと同じ状態です。その中にファイアと同じように将来大規模臨床試験を勝ち抜くものが含まれているかもしれません。

3-3 英文雑誌 G U T の編集長 Emad El-Omar教授の特別寄稿の和訳 G U T の編集長が中国医師報に特別寄稿

肝細胞がんは世界的な殺人者であり、特に中国で数百万人の命を奪う。がん治療の進歩にもかかわらず、依然として大きな障壁がある。潜在的治癒手術はある程度の希望をもたらすが、早期再発は患者の70%の命を奪う。潜在的治癒手術後のアジュバント化学療法は残念な結果である。代替りの治療が緊急に必要とされており、他のがんで用いられている伝統的な治療法にいくつかの回答を求めるべきことは理に適っている。伝統的中医学（TCM）ではフアイアはよく知られており、また十分に研究されている。フアイアは早期の光明を示したが、最初の研究は小集団で観察期間は短かった。Chenらによる最近の研究が私の医学雑誌GUTに掲載された理由は、この研究が最大の多施設、無作為、二群間の第IV相臨床試験であることだ。それは臨床的に重要な利点を示し、これは中国だけでなく、肝臓がんの世界的な分野で歓迎されるだろう。

この研究が非常に徹底したピアレビュープロセスを受けたことが重要である。5人の国際的な専門家がこの論文をレビューし、全員がレビュープロセスの終了時にすべて満足しており、必要な改訂後に、この研究がGUTに掲載されるに値することを示している。発見されたものが本物で関連性のあるものでなければ、このような厳しいレビューを受けるとほとんどの論文は生き残ることができない。したがって、このレビューを通過したこの原稿をGUTに受け入れることを私たちは歓迎した。

GUTの編集長として、私はこの原稿が私の雑誌で受け入れられていることを個人的に非常に喜ばしく思った。最も厳しい研究方法論を遵守している限り、私たちは偏見なく、私たちの専門分野における科学的進歩に貢献することを誇りに思う。伝統的中医学（TCM）には多くのものがあり、中国での厳格かつ十分に管理された臨床試験の出現により、世界は中国の医師とその伝統的な実践の知恵と卓越性から恩恵を受けるだろう。

中国の同僚たちが世界と共有している驚くべき進歩と発見に敬意を評したいと思う。GUTの編集長（2010年以降）の任期中、私は中国の科学と医学の大きな変革を目撃した。私は、中国がGUTにアクセプトされた論文の最高の寄稿者の1つであることを誇りに思う。長年にわたって中国の同僚を訪れる時間と労力を鑑み、私は本当に友人である彼らに敬意を表し祝福する。

Professor Emad M El-Omar

Editor in Chief, Gut

超一流英文雑誌の編集長がコメントを發表することは稀です。これは編集長Emad El-Omar教授が中国医師会会報に特別寄稿したものです。伝統的中医学の叡智の中からフアイアが現代医学的なエビデンスを得たことに最大限の敬意を表しています。そして世界の人々に恩恵を与えるだろうとコメントしています。

伝統的中医学から世界の人々に恩恵を与えたものは、アルテミニシン（青蒿素）があります。これはマラリアの特効薬で、なんと古くから生薬として使用されていたクソニンジン

（*Artemisia annua*）から分離されました。この功績で屠呦呦博士は2015年にノーベル医学生理学賞を受賞しています。中国で教育を受け、中国で研究をしてノーベル賞を受けた最初のひとです。この生薬は1600年前の『肘後備急方』に収載されています。フアイアの名を最初に確認できるのも『肘後備急方』なのです。

4 いろいろながん種に対する効果

がん種	英文論文
腎がん	The Anticancer Effect of Huaier Extract in Renal Cancer 786-O Cells. <u>Pharmacology</u> . 2018;102(5-6):316-323 IF 2.896
消化器がん	システマティックレビュー The effects of polysaccharides from Auricularia auricula (Huaier) in adjuvant anti-gastrointestinal cancer therapy: A systematic review and network meta-analysis. <u>Pharmacol Res</u> . 2018 Jun;132:80-89 IF 4.408
前立腺がん	Huaier suppresses proliferative and metastatic potential of prostate cancer PC3 cells via downregulation of Lamin B1 and induction of autophagy. <u>Oncol Rep</u> . 2018 Jun;39(6):3055-3063 IF 2.301
子宮頸がん	Huaier aqueous extract inhibits cervical cancer cell proliferation via JNK/p38 pathway. <u>Int J Oncol</u> . 2015 Sep;47(3):1054-60 IF 3.079
線維肉腫	Huaier aqueous extract induces apoptosis of human fibrosarcoma HT1080 cells through the mitochondrial pathway. <u>Oncol Lett</u> . 2015 Apr;9(4):1590-1596 IF 1.554
卵巣がん	Huaier aqueous extract inhibits ovarian cancer cell motility via the AKT/GSK3 β / β -catenin pathway. <u>PLoS One</u> . 2013 May 8;8(5):e63731 IF 2.766
メラノーマ	Effects of Huaier aqueous extract on proliferation and apoptosis in the melanoma cell line A875. <u>Acta Histochem</u> . 2013 Sep;115(7):705-11 IF 1.652

フアイアはまず肝細胞がんの手術後に対して大規模臨床試験でその有益性が確認されました。そして、現在、その他のがんに対する臨床試験が進行中です。臨床試験は数年以上を要します。

一方で、いろいろながんモデルを使用した動物実験や、in vitro（動物を用いない）実験で、いろいろながんに対する有効性が推測されています。これを確認するには当然に大規模臨床試験が必要です。

しかし、フアイアの副作用は大量内服時の瀉下作用（下痢）のみですから、いままでにある研究データからいろいろながんに対して使用することを否定する根拠は何一つありません。

中国視察の際も、フアイアを多数使用している医師に、フアイアが有効なのはどのがんに対してですか？と質問をすると、「肝臓がんです」と即答しました。そして他のがんに対する有効性はないのですかと質問を重ねると、「大規模臨床試験がないので現状では臨床で有益とは断言できません」との回答でした。そこで、「自分や家族ががんになれば、肝臓がん以外のがんになれば、どうしますか？」と尋ねると、「副作用がないので、そして他のがんへの効果も類推できるので内服する」という答えでした。本当に大規模臨床試験を大切にしているすばらしい論理的思考と思いました。

5 ファイアの抗がん作用に対する進行中の臨床試験

5-1 中国で進行中の大規模臨床試験

がん種 症例数	大規模臨床試験
乳がん 1184例	リンパ転移のあるII-III期トリプルネガティブ乳がんのフォローアップ臨床、31施設の多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、パラレルコントロール臨床試験、1,184例。 (chictr.org.cn ChiCTR1800015390)
肺がん 1098例	肺がん術後の補助治療の管理に関する実地調査に基づく臨床研究、26施設、1,098例。 (chictr.org.cn ChiCTR1800016270)
消化管がん 840例	消化管悪性腫瘍の根治的切除後の再発・転移予防における臨床研究、16施設、840例。 (gov ID:NCT02975661)
結腸直腸がん 3060例	結腸直腸の術後再発予防の管理に関する実地調査に基づく臨床研究、34施設、3,060例。 (gov ID:NCT03349762)
肝がん 828例	局所アブレーション後の肝細胞がんの再発および転移予防における臨床研究、22施設、828例。 (govID:NCT03356236)

5-2 アメリカ臨床登録機構
Clinical Trials. gov 登録済 の臨床研究

Colorectal Cancer	Huaier Granule As Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer After Radical Surgery
Colorectal Cancer	Adjuvant Chemotherapy Combined With Huaier Granule for Treating High-risk Stage II, Stage III Colorectal Cancer
Hepatic Carcinoma	Huaier Granule for Prevention of Disease Progression of Hepatocarcinoma After Non-radical Hepatectomy
Triple Negative Breast Cancer	Huaier Granule in Treating Women With Triple Negative Breast Cancer
Non-small Cell Lung Cancer	Huaier Granule for Prevention of Recurrence and Metastasis of Stage II and III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)
Colorectal Cancer	Huaier Granules for Prevention of Recurrence and Metastasis of Colorectal Cancer Patients Following Radical Surgery
Hepatocarcinoma	Huaier Granule for Prevention of Recurrence and Metastasis of Hepatocarcinoma Following Local Ablation
Obstructive Jaundice	Investigating the Efficacy and Safety of the Combination Treatment of Huaier Granule and Biliary Drainage for MOJ
Breast Cancer	Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Huaier Granule in Treating Women With Locally Advanced Breast Cancer That Can Be Removed By Surgery

6 抗がん領域以外での効果

6-1 乾癬に対してランダム化ダブルブラインド臨床試験で有効性を確認

● ランダム化ダブルブラインド研究で実証

A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Study on the Curative Effect of Huaier on Mild-to-Moderate Psoriasis and an Experimental Study on the Proliferation of Hacat Cells
BioMed Research International Volume 2018, Article ID 2372895, IF 2.583

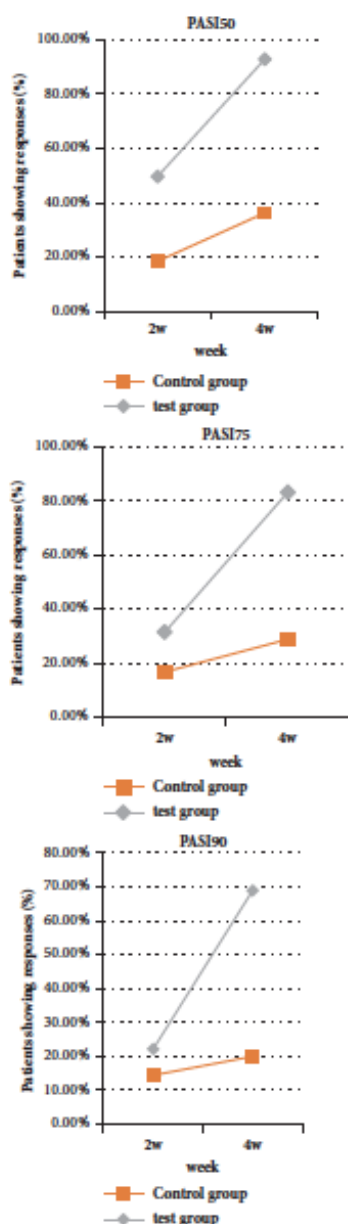


FIGURE 1: Comparison of PASI between the 2 groups after 2 weeks and 4 weeks of treatment. After 2 weeks of treatment, there was no significant difference in PASI score between the two groups. After treatment for 4 weeks, the number of patients who achieved PASI 50, PASI 75, and PASI 90 was significantly different ($P < 0.01$).

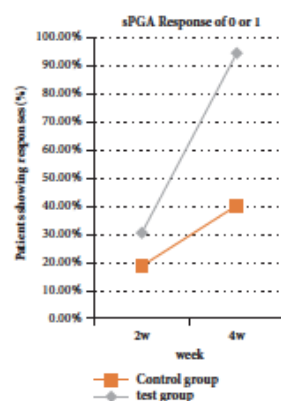


FIGURE 2: Comparison of sPGA between the 2 groups after 2 weeks and 4 weeks of treatment. After 2 weeks of treatment, there was no significant difference in sPGA score between the two groups. After 4 weeks of treatment, a significant difference was found ($P < 0.01$).

フアイアは免疫調節作用があり、がん領域以外でも有効性が確認されています。それも動物実験ではなく、臨床試験で確認されています。皮膚の難病である乾癬に対する臨床試験ですが、ここではダブルブラインド臨床試験として有効性が確認されています。フアイアを実際に含む実薬と、実薬とは見分けがつかないがフアイアを含まない偽薬を用いたもっとも信頼性が高い臨床試験です。なんともっとも信頼性が高い試験でフアイアの乾癬に対する有効性が確認されたのです。

6-2 IgA腎症に対してランダム化臨床試験で有効性を確認

● ランダム化研究で実証

Huai Qi Huang ameliorates proteinuria and hematuria in mild IgA nephropathy patients: a prospective randomized controlled study.
J Formos Med Assoc. 2013 Dec;112(12):766-72 **IF 2.452**

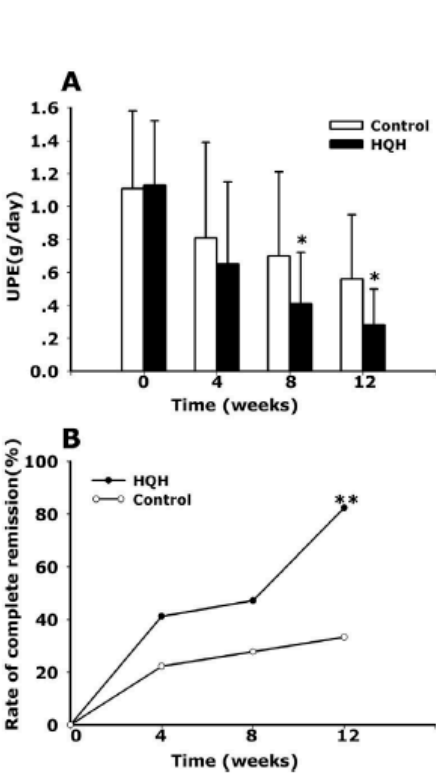


Figure 2 Twenty-four hour urinary protein excretion (UPE) and complete remission rate of proteinuria at Weeks 4, 8, and 12. The patients who presented only isolated hematuria were excluded in this statistic. (A) Twenty-four hour UPE was significantly lower than that in untreated group at 8 weeks ($p = 0.012$) and 12 weeks ($p = 0.014$). (B) The rate of complete remission of proteinuria was significantly increased at 12 weeks compared with that in control group ($p = 0.006$). HQH = Huai Qi Huang. * $p < 0.05$ versus control group. ** $p < 0.01$ versus control group.

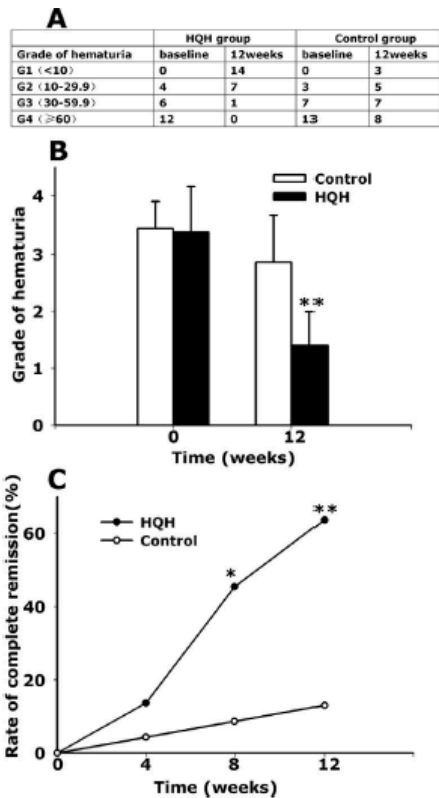


Figure 3 Hematuria grade and complete remission rate of hematuria. (A) The hematuria grade from the two groups before and after treatment for 12 weeks. (B) The extent of hematuria was significantly reduced at 12 weeks, compared with that in control group ($p < 0.001$). (C) The rate of complete remission of hematuria was significantly increased at 8 weeks ($p = 0.007$) and 12 weeks compared with that in control group ($p = 0.001$). HQH = Huai Qi Huang. * $p < 0.05$ versus control group. ** $p < 0.01$ versus control group.

ファイアがIgA腎症にも有効であることを示す臨床試験です。ランダム化臨床試験ですから相当信用性が高いと言えます。ファイアには免疫調節作用があるので、応用分野は幅広く、また歴史的に見ると、健康維持のためにも使用されているので、今後の展開が楽しみです。

6-3 抗がん領域以外の成果

効果のある領域	臨床成果
喘息	Huai Qi Huang corrects the balance of Th1/Th2 and Treg/Th17 in an ovalbumin-induced asthma mouse model. <u>Biosci Rep.</u> 2017 Dec 22; 37(6) IF 2.899
高脂血症	Beneficial effects of Huaiqihuang on hyperglycemia-induced MPC5 podocyte dysfunction through the suppression of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress. <u>Mol Med Rep.</u> 2017 Aug;16(2):1465-1471 IF 1.922
たんぱく尿	Huaiqihuang may protect from proteinuria by resisting MPC5 podocyte damage via targeting p-ERK/CHOP pathway. <u>Bosn J Basic Med Sci.</u> 2016 Aug; 16(3): 193-200 IF 1.432
IgA腎症	Huai Qi Huang ameliorates proteinuria and hematuria in mild IgA nephropathy patients: a prospective randomized controlled study. <u>J Formos Med Assoc.</u> 2013 Dec;112(12):766-72 IF 2.452

7 中国での効果・効能

販売名	成分	効果・効能
Huaier	フアイア単独	原発性肝がん、胃がん、腸がん、乳がん、腹部膨満、疲労、息切れ、咳、痰、胸痛、QOLの上昇など
Huai Qi Huang	フアイア +枸杞子+黄精	強弱体質、高齢者の諸症状、めまい、疲労感、息切れ、動悸、食欲不振、便秘、衰弱など

- 中国ではフアイアは肝臓がん、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、で医療保険が適用されています。肝臓がんでは手術後6ヶ月医療保険が適用されています。

注) しかし、病気の進行度、地域や保険の種類により保険適用の対応は異なることがあります。
一部地域では、フアイアは膵臓がん、前立腺がん、膀胱がん、甲状腺がんにも医療保険の適用になっています。

8 ファイアの歴史

ファイアの中国語の読み（ピンイン）はHuaierです。ファイアは槐（えんじゅ）の老木に生えるキノコです。

ファイアは中国の古書にも登場する生薬です。東晋時代（317年～420年）の「肘後備急方」に記載が見られ、明代の李時珍が書いた「本草綱目」にも登場します。そしてしばらく姿を消しました。そのファイアが1980年代に上海がん病院（現復旦大学附属腫瘍病院）に入院していた原発性肝臓がんの患者を完治させました。この西洋医の目線からすると奇蹟のようなことに着目し、中国政府は、産官学の連携にて新薬を開発しました。そして1992年に進行性肝がんの治療薬として承認されました。槐の老木にしか寄生しないキノコであるファイアは、稀少にて大量消費にはまったく向きません。そこでこの菌糸体を増殖させ、培養して、エキス化したものが現代のファイアです。よって現代のファイアはすべての製造工程が工場で完結しますので永続的に生産が可能で、製品の均質性が担保され、効果と安全性が保証されています。

槐の老木に寄生する昔ながらの天然キノコと、今日臨床で使用されているファイアを取って区別したいので、ファイアと「カタカナ」で表記します。

ファイアの抗がん効果は、約1,000例の肝臓がんを対象にした臨床試験で確認され一流英文誌 GUT に2018年11月に掲載されました。そして、現在、乳がん、肺がん、大腸がんなど、いつくもの臨床研究が進んでいます。副作用は大量投与時の下痢です。その他の有害事象は吐き気と嘔吐が少数例で報告されています。ファイアもタンパク成分を含有しているのでアレルギー反応が起きそうですが、現在まで重篤なアレルギー反応の報告はありません。

ファイアの中国での登録商標は金克で中国語の読み（ピンイン）はJinkeです。中国での薬登録番号はZ-20000109です。主にがんに使用されています。肝臓がん以外にも臨床応用が始まりました。そして、さまざまな領域の悪性腫瘍で効果が認められています。主成分は、PS-T(Polysaccharide-Trametes robiniophilal Murr) という6種類の糖と18種類のアミノ酸が結合した多糖蛋白です。

ファイアに生薬の黄精と枸杞子を加えたものは槐杞黄で中国語の読みはHuai Qi Huangです。槐杞黄は主として呼吸器疾患や腎疾患、皮膚疾患の治療や体質改善に使用されています。こちらの薬登録番号はB-20020074です。



◎ 天然のフアイアを求めて安国（中国）へ

フアイアは顆粒で、工場で菌糸体から作られています。私たちは槐の老木に寄生するキノコであるフアイアを見たことがありませんでした。研究会ではなんとか幻の天然フアイアを見たいと思い、**2019年6月**に中国北京に渡りました。北京から車で**5時間**ぐらい走ると安国という生薬の町があります。沢山の生薬問屋さんを訪ねましたが、その存在は知っていても、それを見た人を探し出すことが出来ませんでした。その中にもものすごく稀な生薬ばかり扱っている問屋さんを紹介して頂きました。そして、沢山の生薬の並ぶ中から、私たちはついに天然のフアイアを見つけることができました。本当に嬉しい瞬間でした。



注) このパンフレットでは、「癌」、「がん」、「ガン」の使い分けは、固有名詞である「日本癌治療学会」などを除いて、「がん」という文言に統一しています。



日本フアイア研究会



理事長	松井 淳一	東京歯科大学副学長 東京歯科大学外科主任教授
発起人・理事	古川 俊治	参議院議員 慶應義塾大学医学部教授
理事	北川 雄光	日本癌治療学会理事長 慶應義塾大学病院院長
理事	吉田 和弘	2019年 日本癌治療学会会長 岐阜大学病院院長
理事	林 隆一	2021年 日本癌治療学会会長 国立がんセンター東病院副院長
学術担当理事	新見 正則	公益財団法人愛世会フアイア研究所開設準備室 帝京大学医学部大学院東洋医学講座指導教授
学術担当理事	中山今日子	公益財団法人愛世会フアイア研究所開設準備室 薬剤師、漢方薬・生薬認定薬剤師
監事	山下 貴子	東京歯科大学市川総合病院

監 修

日本フアイア研究会

帝京大学医学部博士課程東洋医学講座

公益財団法人愛世会フアイア研究所開設準備室

新見 正則

2019年 第 57 回 日本癌治療学会学術集会 学術セミナー 別冊

発 行

公益財団法人愛世会フアイア研究所開設準備室