

特集

外科臨床に必要な漢方治療の知識

抗がん剤治療の副作用に対する漢方治療

Traditional Japanese medicine on chemotherapy-induced side effects

持木 彫人*

MOCHIKI Erito

豊増 嘉高

TOYOMASU Yoshitaka

矢内 充洋

YANAI Mitsukuro

大野 哲郎

OHNO Tetsuro

小川 敦

OGAWA Atsushi

桑野 博行**

KUWANO Hiroyuki

漢方は数千年の歴史の上に生薬の組み合わせによって作られた薬である。現在、臨床において多くの疾患、症状に対して用いられているが、抗腫瘍剤治療の副作用軽減のためにも用いられるようになった。シスプラチンによる嘔気、食欲不振に対して六君子湯が用いられるようになり、その効果にはグレリンが関係していることが示唆されている。半夏瀉心湯はイリノテカンによる下痢に効果があり、イリノテカンの代謝産物である SN-38 の産生を阻害する。牛車腎気丸はオキサリプラチンやタキサン系抗腫瘍剤による末梢神経障害に対して効果が報告されている。

はじめに

漢方は数千年の歴史を経て生薬の組合せによって作られた薬であり、直接疾患を治すわけではなく、心身全体の調和をはかり、個人の持っている自然治癒力を高めて病変に対処することを目的にしている。近年、漢方の作用機序は徐々に解明されつつあるが、漢方薬は生薬の経験的な組み合わせによって作り出されている。近年、本邦から漢方の科学的解析研究が英文誌に発表されるようになり、漢方の英語訳も Japanese herbal medicine や traditional Japanese medicine (Kampo) が用いられている。

抗腫瘍剤治療は近年、急速に進歩し、各種の癌患者に対する延命効果に寄与しており、また副作用

に対する治療法も進歩している。しかしながら抗腫瘍剤治療に対する副作用対策は完全ではなく、とくに吐き気、嘔吐、食欲不振などの消化器症状は患者の QOL を著しく低下させ、抗腫瘍剤治療の継続が困難になる場合も多い。近年、この消化器症状に対して漢方薬が使用されるようになり、その効果発現の科学的解析も進みつつある。

抗腫瘍剤副作用対策に用いられる漢方は、六君子湯、半夏瀉心湯、牛車腎気丸、補中益気湯、芍薬甘草湯、十全大補湯などである(表1)。

本稿では、六君子湯、半夏瀉心湯、牛車腎気丸にしぼり、まず消化管運動の基礎を概説し、そして抗腫瘍剤副作用に対する漢方薬の効果を消化管運動を中心に紹介する。

群馬大学大学院医学系研究科病態総合外科学 *講師 **教授

Key words : 漢方 / 消化管運動 / 化学療法 / 副作用

表1 抗癌副作用対策に用いられる漢方

六君子湯	シスプラチンによる食欲不振
半夏瀉心湯	イリノテカンによる下痢
牛車腎氣丸	オキサリプラチン、タキサン系による末梢神経障害
補中益気湯	全身倦怠感
芍薬甘草湯	タキサン系による筋肉痛
十全大補湯	骨髄抑制

I. 正常消化管運動

消化管運動は摂食前後で明らかに異なった2つのパターンに区別され、空腹期収縮と食後期収縮に分類される(図1a)。一つは強収縮波群よりなる空腹期収縮(Interdigestive contraction)であり摂食後10~12時間日より観察される。もう一つは摂食後見られ、収縮力は弱いながらも規則的

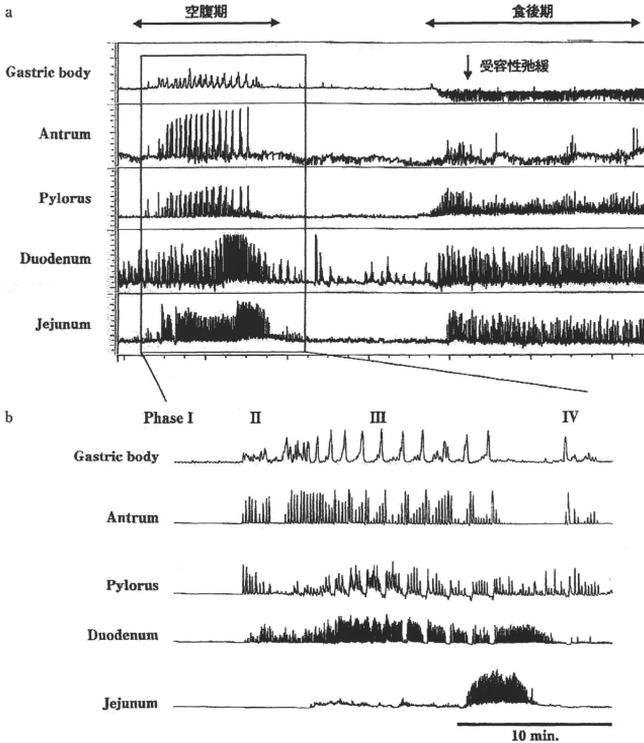


図1 イヌを用いて意識下に測定した消化管運動

全身麻酔下に消化管運動測定用の Strain gauge force transducer を消化管の漿膜面に透着し、一定の回復期の後、意識下に消化管運動を測定する。

- a : 左半分が空腹期収縮, 右半分が食後期収縮。
- b : 空腹期収縮拡大チャート。消化管の部位によって収縮波形態が違う。

に発生する律動的収縮波群の食後期収縮 (Post-prandial contraction) である。

空腹期収縮の特徴は Interdigestive migrating motor contraction (IMC) と呼ばれ (図 1 b), 強収縮群が肛門側へ規則正しく伝播する。約 70~80 分の休止期を経て, 約 20 分間持続するきわめて強い収縮力を持った収縮波群が胃・十二指腸から始まり小腸を肛門側へと伝播する。IMC は Code により 4 期に分類され, phase I は休止期, phase II は不規則な収縮を示す時期, phase III は 15 分以上続く最も特徴的な強収縮であり, その収縮波群は肛門側へと伝播する (図 1 b)。また, phase III 後には不規則な収縮で休止期へと移行する減衰収縮を認め, phase IV と分類されている。この IMC は十二指腸から上部空腸に存在する消化管ホルモンであるモチリンによって引き起こされており, 血中濃度は周期的に変動し, phase III の時期にモチリンの血中濃度は最高値を示す¹⁾。

食後期収縮は食事の摂取によって生じる収縮波で, 食後 5~6 時間持続する (図 1 a)。食事の摂取によってまず, 胃体部が受容性に弛緩し食物を胃内へと受け入れる。胃体部から胃前庭部の収縮によって食物が徐々に混和, 粉碎され, 幽門輪を通過する大きさになると十二指腸へと排出される。また, 食事摂取にともなって, 大腸でも収縮が起り, 朝食後の排便などはこの収縮によって惹起され, 胃結腸反射と呼ばれている。

II. 抗高剤副作用に対する漢方の効果

1. 六君子湯

六君子湯 (ツムラ, TJ-43) は人參 4 g, 大棗 2 g, 半夏 4 g, 陳皮 2 g, 茯苓 4 g, 甘草 1 g, 蒼朮 4 g, 生姜 0.5 g の組成からなっており, 胃炎, 胃アトニー, 胃下垂, 消化不良に効果がある。六君子湯は臨床薬理試験において胃排出能促進作用が確認されており, 消化管の IMC 発現を短縮させる²⁾。この胃排出促進作用は六君子湯の成分である L-arginine と hesperdin が関係していると rat

の実験から報告されている³⁾。NO 合成酵素阻害剤 (L-NAME など) を用いて胃の受容性弛緩を傷害したモデルでは, 六君子湯は胃排出を改善することから, 六君子湯に含まれる L-arginine の作用が示唆されている。

シスプラチンは DNA 合成を抑制する化学療法剤で多くの癌腫に対して用いられているが, 患者の QOL を大きく左右する副作用として嘔気, 嘔吐, 食欲低下がある。シスプラチンは投与 24 時間以内に生じる急性ならびに 24 時間以降に生じる遅発性の消化管機能障害を引き起こす。シスプラチンによる急性の嘔気, 嘔吐は EC 細胞からのセロトニン分泌が刺激され, 大量のセロトニンが血中, 消化管内に分泌され, これが 5-HT₂ 受容体を介して嘔吐中枢に作用し, 嘔気, 嘔吐を引き起こすと考えられている。シスプラチンを投与すると胃から空腸にかけて投与後 2~3 時間目より強い異常収縮が生じ, 嘔吐を誘発する (図 2)。シスプラチン投与前に 5-HT₂ 受容体拮抗薬を投与しておくこと, 大部分の異常収縮は抑制されるが, 一部は遺残する (図 3)。5-HT₂ 受容体拮抗剤に六君子湯を併用すると, ほぼ完全にシスプラチンによる異常収縮は抑制される (図 4)。シスプラチンによる嘔気, 食欲低下に対する六君子湯の抑制効果は, 武田らの報告によれば, ラットのシスプラチン投与食欲不振モデルに六君子湯を投与すると, 血中の活性型グレリンの増加を示し, シスプラチン投与後の食欲不振を改善するとしている⁴⁾。この作用は六君子湯が 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有し, グレリンの低下を改善するとの報告から, 六君子湯による異常収縮抑制作用も 5-HT₂ 受容体拮抗作用が関係していると考えられる⁵⁾。

2. 半夏瀉心湯

半夏瀉心湯は半夏 5.0 g, 黄芩 2.5 g, 乾姜 2.5 g, 人參 2.5 g, 甘草 2.5 g, 大棗 2.5 g, 黄連 1.0 g から構成され, 急性, 慢性胃炎, 下痢に効能がある。抗癌剤治療においては塩酸イリノテカンの下痢予防に用いられている。イリノテカンは, 日本で開発された植物アルカロイドの誘導体であり,

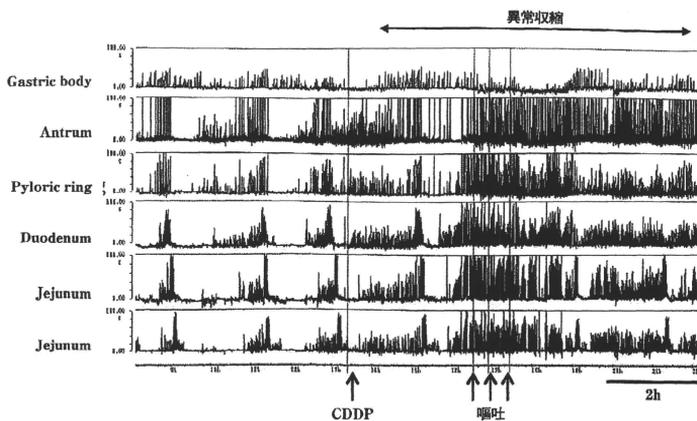


図2 シスプラチン投与後の消化管運動
異常収縮の強い時期に嘔吐が生じている。

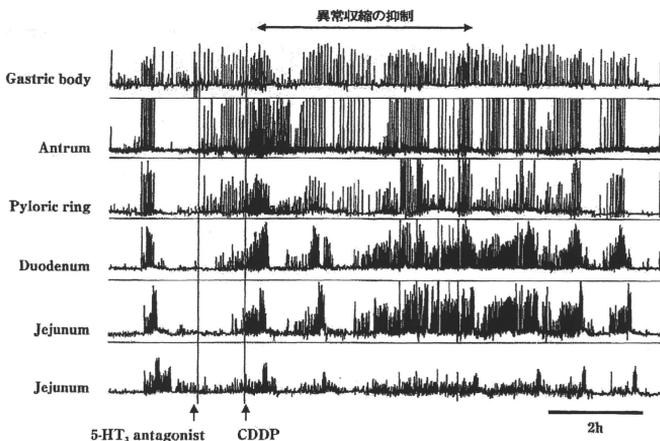


図3 5-HT₂ 受容体拮抗薬の作用
5-HT₂ 受容体拮抗薬をシスプラチン投与1時間前に投与すると、異常収縮はほぼ抑制され嘔吐は生じない。

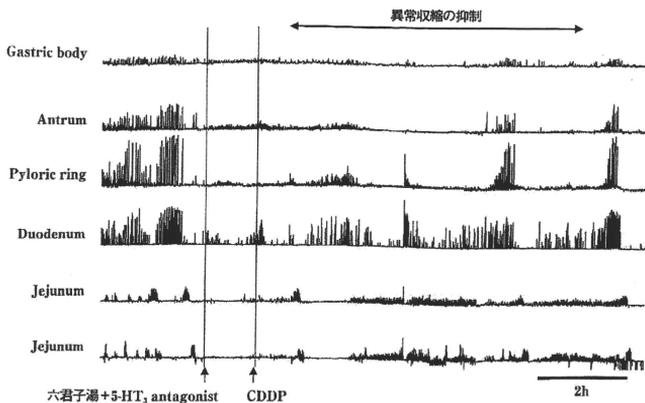


図4 5-HT₃ 受容体拮抗薬十六君子湯の作用
 六君子湯はシスプラチン投与数日前より12時間ごとに投与する。
 シスプラチンによる異常収縮は完全に抑制され、嘔吐は生じない。

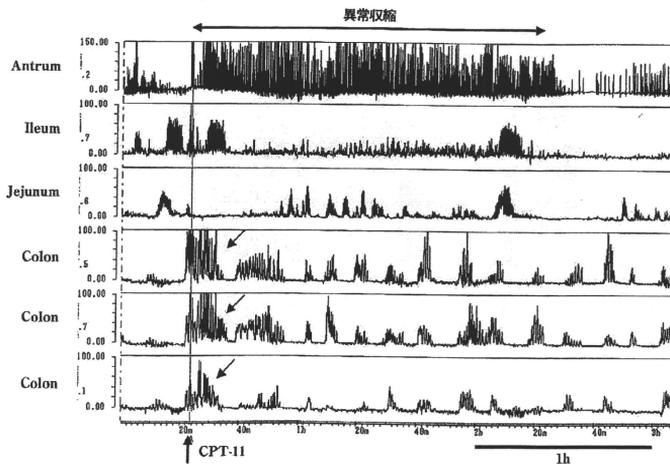


図5 イリノテカンによる消化管異常収縮
 イリノテカンを投与すると胃から大腸にかけて連続する強い収縮を引き起こす。
 大腸の収縮は排便時に観察される giant migrating contraction に類似している (1)。

DNA 複製を促進する酵素トポイソメラーゼを阻害し優れた抗癌作用を示すが、副作用として重篤な下痢がある。イリノテカンによる下痢は投与早期に出現する急性の下痢と遅発性の下痢がある。急性の下痢はイリノテカンが有する抗コリンエステラーゼ作用によっておこり、投与直後に上部消化管から下部消化管に強い持続性の収縮を刺激し、下痢を起こすと考えられる(図5)。急性の下痢は抗コリン剤によって対処可能であるが、遅発性の下痢はイリノテカンの生体内活性代謝産物である SN-38 という物質が原因と考えられている。イリノテカンは肝臓で SN-38 に変換された後にグルクロン酸抱合を受けて胆汁中に排泄され、その後腸管内で、腸内細菌の β -グルクロニダーゼによって脱抱合を受け、SN-38 となって再び腸管粘膜を刺激して下痢を引き起こす。半夏瀉心湯には β -グルクロニダーゼによる加水分解を阻害する baicalin が含まれており、遅発性下痢を予防する効果が認められている⁵⁶⁾。

3. 牛車腎気丸

牛車腎気丸は地黄 5.0 g, 牛膝 3.0 g, 山茱萸 3.0 g, 山藥 3.0 g, 車前子 3.0 g, 沢瀉 3.0 g, 茯苓 3.0 g, 牡丹皮 3.0 g, 桂皮 1.0 g, 修治附子末 1.0 g の生薬よりなり、下肢痛、腰痛、しびれに効能がある。牛車腎気丸は抗癌剤治療による末梢神経障害、しびれに対して効果があると報告されている。切除不能・再発大腸癌に対する FOLFOX 療法は、その生存期間延長の効果から化学療法の標準レジメンとなっているが、FOLFOX 療法に用いるオキサリプラチンは急性・慢性の感覚性神経毒

性が知られており、この副作用は用量規定因子となっている。オキサリプラチンの神経毒性の機序はいまだ良く解明されていないが、オキサリプラチンの代謝物である oxalate によるナトリウム電位型チャンネルへの作用による可能性や脊髄後根神経節への自金の蓄積による神経細胞障害などが考えられている⁷⁾。河野らの報告では FOLFOX 療法に牛車腎気丸を併用し、神経毒性が軽減したことを報告しており、c-fiber 活動亢進の抑制に牛車腎気丸が作用している可能性を考察している⁸⁾。現在、こういった報告を元に FOLFOX 療法の神経毒性に対する牛車腎気丸の作用を検討するため phase II study が進行している⁸⁾。

また、タキサン系による神経毒性(しびれ)に対しても効果が報告されており、パクリタキセル+カルボプラチン併用療法において、牛車腎気丸を投与した症例では、非投与群と比較するとしびれは軽微であったとしている⁹⁾。

まとめ

漢方は経験による治療法から科学的根拠に基づいた治療へと変わろうとしている。欧米においても漢方に注目が注がれており、米国消化器病学会(AGA)でも演題が取りあげられるようになった。抗癌剤治療の領域でも漢方が副作用軽減のために用いられるようになり、その科学的検討も始められている。漢方は生薬を元に行っているため、誰にでも比較的 safely 使用することができる。多くの医師が使えるように科学的な研究を進め、Traditional Japanese Medicine (kampo) として世界に情報を発信することが重要と考える。

文 献

- Mochiki E, Satoh M, Tamura T, et al: Exogenous motilin stimulates endogenous release of motilin through cholinergic muscarinic pathways in the dog. *Gastroenterology* 111 (6): 1456-1464, 1996.
- Tatsuta M, Iishi H: Effect of treatment with liu-jun-zitang (TJ-43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 7 (4): 459-462, 1993.
- Kido T, Nakai Y, Kase Y, et al: Effects of rikkunshi-to, a traditional Japanese medicine, on the delay of gastric emptying induced by N(G)-nitro-L-arginine. *J Pharmacol*

Sci 98 (2): 161-167, 2005.

- Takeda H, Sadakane C, Hattori T, et al: Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. *Gastroenterology* 134 (7): 2004-2013, 2008.
- Mori K, Kondo T, Kamiyama Y, et al: Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 51 (5): 403-406, 2003.
- Takasuna K, Kasai Y, Kitano Y, et al: Protective effects of kampo medicines and baicalin against intestinal toxic-

- ty of a new anticancer camptothecin derivative, irinotecan hydrochloride (CPT-11), in rats. *Jpn J Cancer Res* 86 (10): 978-984, 1995.
- 7) Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, et al: Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 10(12): 4055-4061, 2004.
 - 8) Kono T, Mishima H, Shimada M, et al: Preventive effect of *goshajinkigan* on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy: a placebo-controlled double-blind randomized phase II study (the GONE Study). *Jpn J Clin Oncol* 39 (12): 847-849, 2009.
 - 9) 田畑 務: 婦人科悪性疾患におけるパクリタキセルの末梢神経障害への牛車腎気丸の応用. *産婦漢方研のあゆみ* 23: 12-17, 2006.

消化器外科における漢方の役割

Traditional Japanese medicine (Kampo) in gastroenterological surgery

矢内 充洋*
Mitsuihiro Yanai

持木 彫人**
Erito Mochiki

小川 敦*
Atsushi Ogawa

森田 廣樹*
Hiroyuki Morita

豊増 嘉高*
Yoshitaka Toyomasu

大野 哲郎*
Tetsuro Ohno

桑野 博行***
Hiroyuki Kuwano

key words : 漢方, 消化管運動, 六君子湯, 大建中湯, 芍薬甘草湯

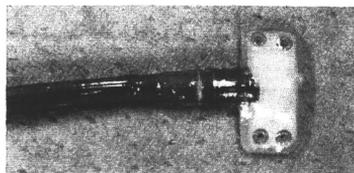
はじめに

漢方薬は数千年の年月をかけて、生薬の組み合わせによって生み出された。漢方薬は直接疾患を治すわけではなく、自然治癒力を高め、体を整えることを基本にしている。近年、外科領域の病態に対しても漢方薬が使われるようになり、Japanese traditional medicineとして欧米でも注目されている。欧米を中心として補完・代替医療 (complementary and alternative medicine) の研究が進んでおり、アメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health : NIH) において、1998年に補完・代替医療国立研究所 (National Center of Complementary and Alternative Medicine) が設置されるなど、積極的に研究が行われている。現在では、基礎研究により作用機序の解明が進んでおり、臨床的な有用性が報告されつつある。消化器外科領域では、術後の消化器症状や合併症の治療に用いられるほか、抗がん剤や放射線治療の副作用対策にも用いられている。

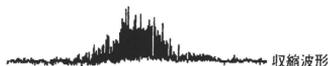
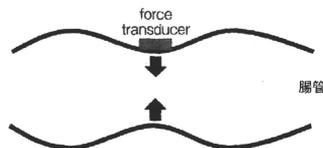
本稿では、消化管運動 (図1~3) に対する漢方薬の作用を中心に、文献的考察を加えて紹介する。

大建中湯

大建中湯は外科領域においてもっとも頻用される漢方薬である。乾姜、人参、山椒の3つの生薬からなり、一般に冷えを伴う腹痛、腹部膨満感などに効果がある



a : 消化管運動測定用の strain gauge force transducer



b : 実験動物の消化管漿膜に strain gauge force transducer を縫着、収縮を波形化して記録する



c : われわれはイスを用いて消化管運動測定実験を行っている

図1 消化管運動測定方法

* 群馬大学大学院医学系研究科病態総合外科

** 同講師 *** 同教授

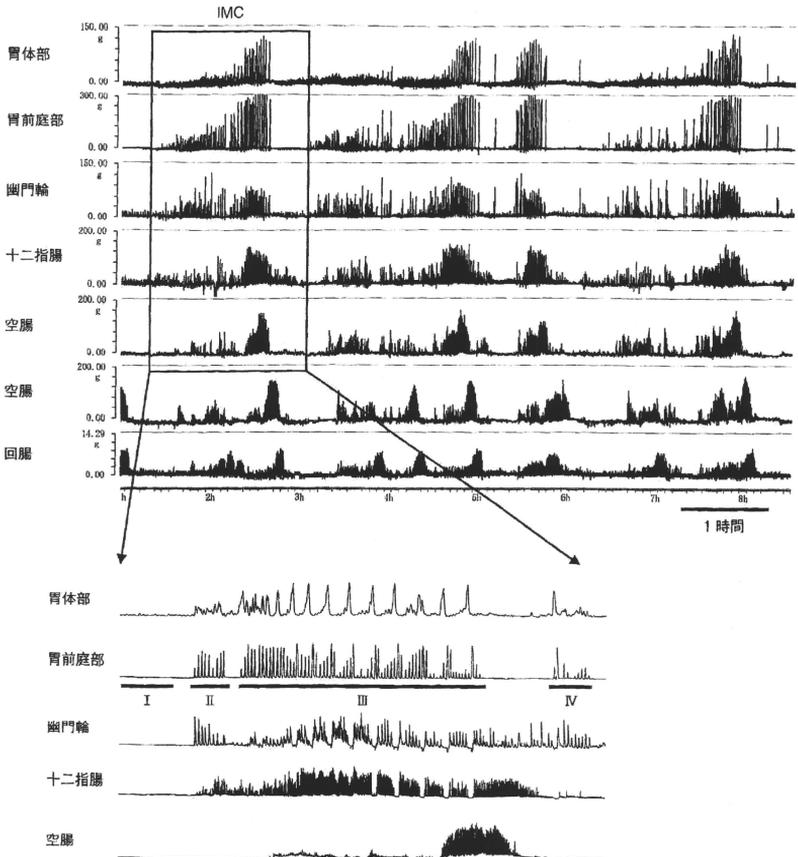


図2 イヌを用いて意識化に測定した空腹期の消化管運動

全身麻酔下に strain gauge force transducer を消化管漿膜に縫着し、一定の回復期の後、意識化に消化管運動を測定する。消化管運動は摂食前後で空腹期収縮と、食後期収縮の2つに区別される。空腹期収縮は、phase I～IVに分類され、phase IIIはもっとも特徴的な収縮であり、強収縮が胃体部から始まり肛門側へと伝播する。この空腹期収縮は interdigestive migrating motor contraction (IMC) と呼ばれ、空腹期に90～100分間隔で出現する

とされる(図4)。臨床的には術後の腸閉塞予防や便秘異常などに広く用いられている。その薬理学的機序の解明が進んでおり、消化管運動促進作用、腸管血流増加作用などが報告されている(表1)。

イヌを用いた基礎実験では、大建中湯を空腹期に胃

内投与すると、胃前庭部から十二指腸、空腸へと伝播性の収縮が生じる(図5)。大建中湯の構成成分のうち、乾姜は主に胃前庭部、山椒は主に十二指腸、上部空腸に収縮を誘発するとされる¹⁾。この大建中湯の消化管運動亢進作用は、筋層間神経叢における5-HT₃受容体

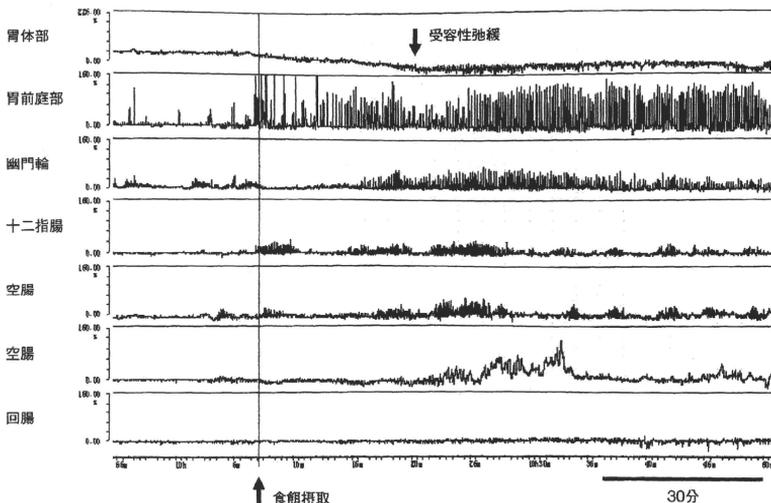


図3 食後期収縮
食餌摂取により胃体部には受容性弛緩が生じ、胃前庭部、十二指腸、空腸は律動的な食後期収縮へと移行する

を介したアセチルコリン遊離作用によると報告されている¹⁾。また、腸管内投与した大建中湯の消化管運動亢進作用は、腸管粘膜を直接麻痺することにより抑制されることが報告されている。この結果から、大建中湯の作用は、腸管粘膜に直接作用し神経反射を介して生じると考えられている²⁾。大建中湯の個々の成分では、山椒の活性成分のうちhydroxy- β -sanshoolが腸管筋間細胞叢からのアセチルコリンの遊離を促進し、腸管平滑筋の収縮を刺激すると考えられている³⁾。さらに、大建中湯による消化管収縮は5-HT₄受容体拮抗薬で抑制されることから、その作用には5-HT₄受容体が関与していると示唆されている³⁾。

大建中湯の消化管運動亢進作用には、さらに別の機序が示唆されている。大建中湯投与による血中モチリン濃度の変化をヒトで検討した結果、大建中湯投与後にモチリンが有意に上昇することが報告されている⁴⁾。モチリンは腸管収縮作用を有する消化管ホルモンであり、大建中湯の消化管運動亢進作用の一部に関与している可能性があると考えられる。

Murataらはラットに大建中湯を十二指腸内投与して腸管血流をドップラーエコー法で測定すると、動脈血圧を変えずに腸管血流を濃度依存性に増加させると報告している⁶⁾。またKonoらは、麻酔下に開

腹したラットの大腸に大建中湯を投与し、腸管血流をvascular conductance (VC: 組織血流量/平均動脈血圧) で評価した。その結果、コントロールラットと比較して大建中湯投与群は明らかなVCの改善を認めた。この大建中湯の腸管血流増加作用は、calcitonin gene related peptide (CGRP) を介したものであることが示唆されている⁷⁾。

臨床においては、大建中湯は消化器手術後の癒着性腸閉塞に対して広く用いられている。腸閉塞は開腹手術後の合併症としてしばしば認められ、臨床で重要な問題である。基礎的な検討では、ラットの術後腸閉塞モデルに対して、大建中湯の投与により腸管輸送の遅延や腸管癒着が有意に抑制されたと報告されている⁸⁾。臨床では、術後の腸閉塞症例に対する比較試験で、大建中湯の投与により初回排便までの時間と入院期間が有意に短縮されるとの報告⁹⁾や、腸閉塞の再発を予防したとの報告⁹⁾がされている。

また、胃全摘術後の停滞症状に対しても大建中湯が有効との報告がある。Endoらは、胃全摘術後に空腸バウチ間置術を行った患者に大建中湯を投与した結果、バウチの収縮運動を亢進させ、バウチの内容物排出を促進し、停滞による消化器症状が軽減したと報告している¹⁰⁾。術後腸閉塞だけでなく、上部消化管手術



構成成分
 乾姜（カンキョウ） 50%
 山椒（サンショウ） 20%
 人參（ニンジン） 30%

投与方法
 1回2.5～5gを1日3回経口投与

図4 大建中湯

表1 大建中湯の薬理作用

動物実験	臨床実験
消化管運動亢進	消化管運動亢進
術後消化管運動の改善	腸管血流増加
腸管癒着抑制	門脈血流増加
腸管血流増加	血中モチリン上昇
bacterial translocation の抑制	

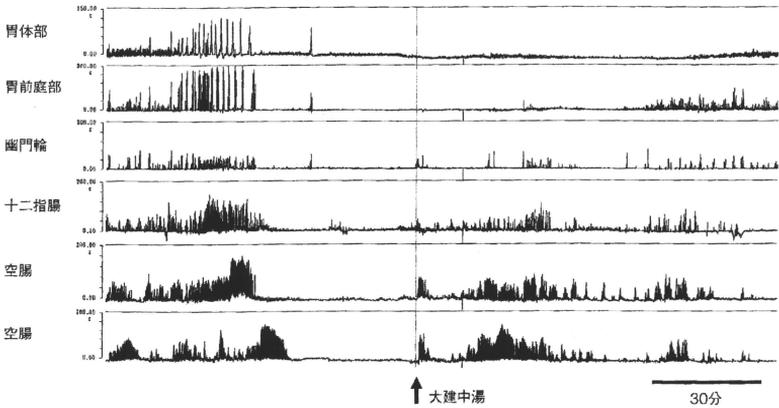


図5 大建中湯の消化管運動に対する作用

イヌを用いて空腹期に大建中湯を胃内投与すると、幽門輪から収縮が起り、順次十二指腸から空腸へと肛門側へ収縮が伝播した



構成成分

蒼朮 (ソウジュツ)	18.6%
人參 (ニンジン)	18.6%
半夏 (ハンゲ)	18.6%
茯苓 (ブクリョウ)	18.6%
大棗 (タイソウ)	9.3%
陳皮 (チンピ)	9.3%
甘草 (カンゾウ)	4.7%
生姜 (ショウキョウ)	2.3%

投与方法

1回2.5gを1日3回経口投与

図6 六君子湯

表2 六君子湯の薬理作用

動物実験	臨床実験
消化管運動亢進	胃排出促進
胃適応性弛緩増強	食道クリアランス改善
胃排出促進	グレリン分泌増加
胃粘膜保護	
グレリン分泌増加	
シスプラチンによる食欲不振改善	

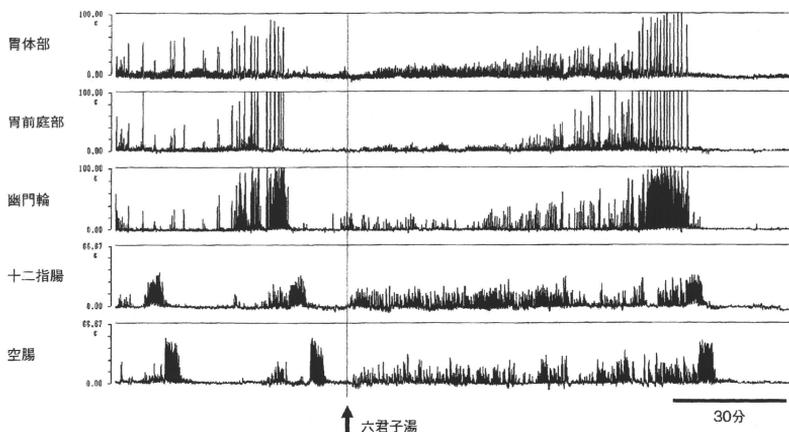


図7 六君子湯の消化管運動に対する作用

空腹期に六君子湯を胃内投与すると、十二指腸以下の空腸を中心に律動的な収縮運動が生じた



図8 芍薬甘草湯

構成成分

- 芍薬（シャクヤク） 50%
- 甘草（カンゾウ） 50%

投与方法

1回2.5gを1日3回経口投与

後の消化器症状を改善する可能性があると考えられて
いる。

II 六君子湯

六君子湯は蒼朮、人参、半夏、茯苓、大棗、陳皮、
甘草、生姜の8つの生薬からなり、悪心・嘔吐や食欲
不振などさまざまな消化器症状に対して使われている
(図6)。臨床薬理試験で胃排出促進作用が確認されて
おり、胃適応性弛緩亢進作用、胃粘膜血流増加作用、
胃粘膜保護作用など多彩な薬理作用が報告されている
(表2)。

われわれが行った基礎実験では、イヌに六君子湯を
胃内投与すると、十二指腸以下の空腸を中心に食後期
様の収縮運動を生じた(図7)。六君子湯の消化管運
動への作用は、運動亢進作用と、胃適応性弛緩亢進作
用と2つの異なる作用が報告されている。しかし、そ
の作用機序について詳しくはわかっていない。

Tatsutaらは、上腹部症状を伴う慢性胃炎患者に六
君子湯を投与したところ、胃排出が亢進したと報告し
ている¹¹⁾。六君子湯の胃排出亢進作用は、一酸化窒素
(NO)を介した経路が示唆されている。Hayakawa
らは、モルモットの摘出胃を用いて、六君子湯の胃適
応性弛緩の増強作用を報告している¹²⁾。Kidoらは、
NO合成酵素阻害薬によって誘発された胃排出遅延が、
六君子湯投与によって回復することを報告してい
る¹³⁾。六君子湯はNOの前駆物質であるL-arginine
を多く含んでおり、このNOが胃の適応性弛緩を増
強して貯留能を亢進することにより、胃排出を亢進す

ると考えられている。さらに六君子湯成分の活性を比
較検討した結果、陳皮由来の hesperidin も用量依存
的に胃排出の遅延を有意に改善することがわかってい
る。

運動不全型の functional dyspepsia (FD) 症例に
対して行われた多施設共同臨床試験で、六君子湯の
FD患者に対する有効性が報告されている¹⁴⁾。FDの
消化器症状は多彩であるが、その病態には適応性弛緩
などの胃貯留能の障害が関与していると考えられてい
る。六君子湯がFDに奏効する理由として、胃の適応
性弛緩を増強して貯留能を高め、結果的に胃排出が亢
進する機序が考えられる。また、外科領域では、胃切
除術後の消化器症状に有効であるとの報告がある。
Takahashiらは、幽門輪保存胃切除術症例に対して
六君子湯を投与することにより、停滞症状の改善を認
め、固形食の胃排出を有意に改善したと報告してい
る¹⁵⁾。FDだけでなく、胃切除後の上腹部症状に対
しても、六君子湯が有用である可能性が示唆されてい
る。

最近では六君子湯は胃食道逆流症 (GERD) に対
しても用いられるようになり、その有効性が報告されて
いる¹⁶⁾。Kawaharaらは、小児のGERD患者に六君
子湯を投与することにより逆流症状が改善し、食道ク
リアランスの改善が認められたと報告している¹⁷⁾。六
君子湯は胃排出能促進作用や食道クリアランス改善作
用を介して逆流症状を改善する可能性が考えられてい
るが、その詳しいメカニズムについては解明されてい
ない。

近年、六君子湯の食欲不振に対する改善作用につ
いて薬理作用の解明がなされており、食欲増進ホルモ

であるグレリンの分泌促進作用が注目されている。Takedaらはラットを用いた実験で、六君子湯がシスプラチン投与後の食欲不振や血中グレリン濃度の低下を抑制し、その一部は六君子湯に含まれるフラボノイド類による5-HT_{2B/2C}受容体拮抗作用が関与していることを明らかにした¹⁸⁾。さらに、Yakabiらは、六君子湯はシスプラチン投与後の視床下部におけるグレリン受容体の発現の減少を抑制することにより、食欲不振を改善させると報告している¹⁹⁾。六君子湯はグレリンの増加作用を介して食欲不振を改善する可能性が示唆され、またシスプラチンによる食欲不振や嘔気に対しても有効であると考えられている。

III 芍薬甘草湯

芍薬甘草湯は芍薬と甘草の合剤で、鎮痛、鎮静、抗痙攣作用を有し、筋痙攣性疼痛（こむらがり）に用いられてきた（図8）。痛の領域では、バグリタキセル併用化学療法による関節痛、筋肉痛やしびれに有効と報告されている²⁰⁾。作用機序は不明であるが、甘草による平滑筋弛緩作用やプロスタグランジン産生阻害作用などが報告されている。

近年、直接的な平滑筋弛緩作用があることが報告され、抗コリン剤が使えない患者に対して、上部、下部内視鏡検査の前処置として用いられる他、内視鏡の鉗子口から大腸痙攣部位に直接噴霧することで大腸の弛緩が得られるとの報告もある²¹⁾。

おわりに

漢方治療は長年の経験に基づく治療法であるが、徐々にそのメカニズムが解明されつつある。臨床現場においても漢方薬の使用が増加しており、患者に恩恵を与えている。外科手術後はさまざまな消化器症状を生じ、西洋医学では改善しない場合もあるが、漢方薬により良好な結果を得られる可能性がある。今後、作用機序の解明とエビデンスの蓄積により、漢方薬がさらに広く使われると思われる。

文 献

- 1) Shibata, C., Sasaki, I., Naito, H., Ueno, T. and Matsuno, S.: The herbal medicine Dai-Kencho-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery*, 126: 918-924, 1999.
- 2) 古川良幸, 志賀由章, 羽生信義, 橋本慶博, 向井英晴, 西川勝則, 青木照明: 大建中湯の消化管運動に対する

作用と術後イレウス治療に対する有用性. *口消外会誌*, 28: 956-960, 1995.

- 3) Satoh, K., Hayakawa, T., Kase, Y., Ishige, A., Sasaki, H., Nishikawa, S., Kurosawa, S., Yakabi, K. and Nakamura, T.: Mechanisms for contractile effect of Dai-kenchu-to in isolated guinea pig ileum. *Dig. Dis. Sci.*, 46: 250-256, 2001.
- 4) Nagano, T., Itoh, H. and Takeyama, M.: Effect of Dai-kenchu-to on levels of 3 brain-gut peptides (motilin, gastrin and somatostatin) in human plasma. *Biol. Pharm. Bull.*, 22: 1131-1133, 1999.
- 5) Sato, Y., Inoue, S., Katagiri, F., Itoh, H. and Takeyama, M.: Effects of pirenzepine on Dai-kenchu-to-induced elevation of the plasma neuropeptide levels in humans. *Biol. Pharm. Bull.*, 29: 166-171, 2006.
- 6) Murata, P., Kase, Y., Ishige, A., Sasaki, H., Kurosawa, S. and Nakamura, T.: The herbal medicine Dai-kenchu-to and one of its active components [6]-shogaol increase intestinal blood flow in rats. *Life Sci.*, 70: 2061-2070, 2002.
- 7) Kono, T., Koseki, T., Chiba, S., Ebisawa, Y., Chisato, N., Iwamoto, J. and Kasai, S.: Colonic vascular conductance increased by Daikenchuto via calcinonin gene-related peptide and receptor-activity modifying protein 1. *J. Surg. Res.*, 150: 78-84, 2008.
- 8) Hayakawa, T., Kase, Y., Saito, K., Hashimoto, K., Ishige, A., Komatsu, Y. and Sasaki, H.: Effects of Dai-kenchu-to on intestinal obstruction following laparotomy. *J. Smooth Muscle Res.*, 35: 47-54, 1999.
- 9) Itoh, T., Yamakawa, J., Mai, M., Yamaguchi, N. and Kanda, T.: The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J. Int. Med. Res.*, 30: 428-432, 2002.
- 10) Endo, S., Nishida, T., Nishikawa, K., Nakajima, K., Hasegawa, J., Kitagawa, T., Ito, T. and Matsuda, H.: Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine, improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal pouch interposition. *Am. J. Surg.*, 192: 9-13, 2006.
- 11) Tatsuta, M. and Iishi, H.: Effect of treatment with liu-jun-zi-tang (TJ-43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 7: 459-462, 1993.
- 12) Hayakawa, T., Arakawa, T., Kase, Y., Akiyama, S., Ishige, A., Takeda, S., Sasaki, H., Uno, H., Fukuda, T., Higuchi, K. and Kobayashi, K.: Liu-Jun-Zi-Tang, a kampo medicine, promotes adaptive relaxation in isolated guinea pig stomachs. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 25: 211-218, 1999.
- 13) Kido, T., Nakai, Y., Kase, Y., Sakakibara, I., Nomura, M., Takeda, S. and Aburata, K.: Effects of rikkunshito, a traditional Japanese medicine, on the delay of gastric emptying induced by N-(G)-nitro-L-arginine. *J. Pharmacol. Sci.*, 98: 161-167, 2005.
- 14) 原澤茂, 三好秋馬, 三輪剛, 正宗研, 松尾裕, 森治樹, 中澤三郎, 須山哲次, 早川流, 中島光好: 運動不全型の上腹部愁訴 (dysmotility-like dyspepsia) に対する TJ-43六君子湯の多施設共同市販後臨床試験: 二重盲検群間比較法による検討. *医学のあゆみ*, 187: 207-229, 1998.

- 15) Takahashi, T., Endo, S., Nakajima, K., Souma, Y. and Nishida, T. : Effect of rikkunshito, a chinese herbal medicine, on stasis in patients after pylorus-preserving gastrectomy. *World J. Surg.*, 33 : 296~302, 2009.
- 16) 橋本邦夫, 杉山貢, 国崎主税 : 胃切除後逆流食道炎と六君子湯. *医学のあゆみ*, 167 : 728~730, 1993.
- 17) Kawahara, H., Kubota, A., Hasegawa, T., Okuyama, H., Ueno, T., Ida, S. and Fukuzawa, M. : Effects of rikkunshito on the clinical symptoms and esophageal acid exposure in children with symptomatic gastroesophageal reflux. *Pediatr. Surg. Int.*, 23 : 1001~1005, 2007.
- 18) Takeda, H., Sadakane, C., Hattori, T., Katsurada, T., Ohkawara, T., Nagai, K. and Asaka, M. : Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT₂ receptor antagonism. *Gastroenterology*, 134 : 2004~2013, 2008.
- 19) Yakabi, K., Kurosawa, S., Tamai, M., Yuzurihara, M., Nahata, M., Ohno, S., Ro, S., Kato, S., Aoyama, T., Sakurada, T., Takabayashi, H. and Hattori, T. : Rikkunshito and 5-HT₂C receptor antagonist improve cisplatin-induced anorexia via hypothalamic ghrelin interaction. *Regul. Pept.*, 161 : 97~105, 2010.
- 20) Hidaka, T., Shima, T., Nagira, K., Ieki, M., Nakamura, T., Aono, Y., Kuraishi, Y., Arai, T. and Saito, S. : Herbal medicine Shakyaku-kanzo-to reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in mice. *Eur. J. Pain*, 13 : 22~27, 2009.
- 21) Ai, M., Yamaguchi, T., Odaka, T., Mitsuhashi, K., Shishido, T., Yan, J., Seza, A. and Saisho, H. : Objective assessment of the antispasmodic effect of shakyaku-kanzo-to (TJ-68), a Chinese herbal medicine, on the colonic wall by direct spraying during colonoscopy. *World J. Gastroenterol.*, 7 : 760~764, 2006.

特

集

消化器疾患と漢方

Gastrointestinal
Research

消化管運動と漢方

持木彫人* 矢内充洋* 桑野博行*

Summary

漢方薬は近年、その作用機序が徐々に解明されつつあり、欧米においても注目されている。消化器疾患に対しては大連中湯と六君子湯が臨床現場で広く用いられている。大連中湯は消化管運動亢進作用を有し、消化器手術後の消化管運動障害に対して用いられ、コリン作動性神経および5-HT₂受容体を介して作用すると考えられている。六君子湯はNOを介して胃の受容性弛緩に作用し、胃排出を改善すると報告されている。この薬物作用はNUDの症例に使用され、改善するとの報告も散見される。また、抗癌剤治療における嘔気、食欲低下を六君子湯が改善する可能性もあり、今後の発展が期待される。

Key words

漢方 消化管運動 空腹期収縮 食後期収縮

はじめに

漢方は数千年の歴史を経て生薬の組み合わせによってつくられた薬であり、直接疾患を治すわけではなく、心身全体の調和をはかり、個人のもっている自然治癒力を高めて病変に対処することを目的としている。近年、漢方の作用機序は徐々に解明されつつあるが、漢方薬は生薬の経験的な組み合わせによってつくり出されている。漢方という用語は明治の初期に西洋医学を蘭方と称したのに対して、在来の医学を漢方と称したことに由来している。近年、わが国から漢方の科学的解析の研究が英文誌に発表されるようになり、漢方の英語訳も Japanese herbal medicine や traditional Japanese medicine (Kampo) が用いられ、中国の薬ではなく日本由来の薬であることを主張している。

米国においても代替医療として東洋医学に注目が集まっており、鍼、灸、温泉、漢方が研究の対象になり、米国各地に代替医療センターがつくられている。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) も代替医療に巨額の予算を投じており、とくに日本の漢方薬に注目している。わが国の漢方薬は安全性が担保され、製品のロット間に成分のばらつきがないことが評価されている。また、2009年に開催された米国消化器病週間 (Digestive Disease Week : DDW) では漢方に関連する発表が15題採択され、漢方に対する注目度がうかがえる。

本稿では、まず消化管運動の基礎を概説し、そして消化管運動に対する漢方薬の作用を紹介する。

* MOCHIKI Erito, YANAI Mituhiro, KUWANO Hiroyuki/群馬大学大学院病態総合外科

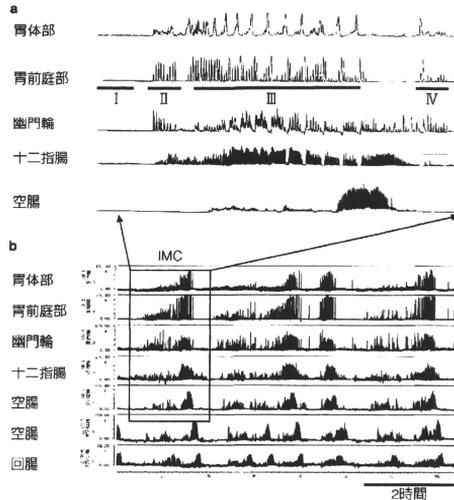


図 1. イヌを用いて意識下に測定した空腹期の消化管運動

全身麻酔下に消化管運動測定用の Strain gauge force transducer を消化管の漿膜面に装着し、一定の回復期の後、意識下に消化管運動を測定する。a: 空腹期収縮 (拡大チャート)、b: 空腹期収縮 (8時間連続記録)

IMC: interdigestive migrating motor contraction

1 消化管運動とは

消化管運動は摂食前後で明らかに異なる2つのパターン(空腹期収縮, 食後期収縮)に区別される。空腹期収縮は収縮の形態, 強さにより phase I~IV に分類され, phase I は休止期, phase II では不規則な収縮が観察される。Phase III は最も特徴的な収縮であり, 強収縮が胃体部からはじまり肛門側へと伝播し, そして phase IV は減衰収縮に当たる(図 1a)。この空腹期収縮は interdigestive migrating motor contraction (IMC) とよばれ, 空腹期に 90~100 分間隔で出現する(図 1b)²⁾。IMC の生理的な意義は, 食後期に消化しきれなかった残渣, 消化液, 脱落した粘膜細胞を強い収

縮で肛門側へ押し流し, 次の食事の準備をする収縮と考えられており, housekeeper contraction ともよばれている。この収縮は十二指腸から上部空腸に存在するモチリン細胞より分泌されるモチリンによって引き起こされる。モチリンは 22 個のアミノ酸よりなる消化管ホルモンで, 90~100 分間隔で IMC に同期して血中に分泌される²⁾。

食後期収縮は胃, 十二指腸, 小腸が律動的に連続して収縮し, 食物を攪拌, 粉砕し, 吸収しやすい状態にする収縮である(図 2)。食物が胃内に入ると, 胃底部は弛緩し, 食物を受け入れやすい状態にし, 受容性(適応性)弛緩とよばれている。胃底部に貯留された食物は徐々に胃前庭部に送られ, 幽門輪を超える大きさになるまで粉砕され,

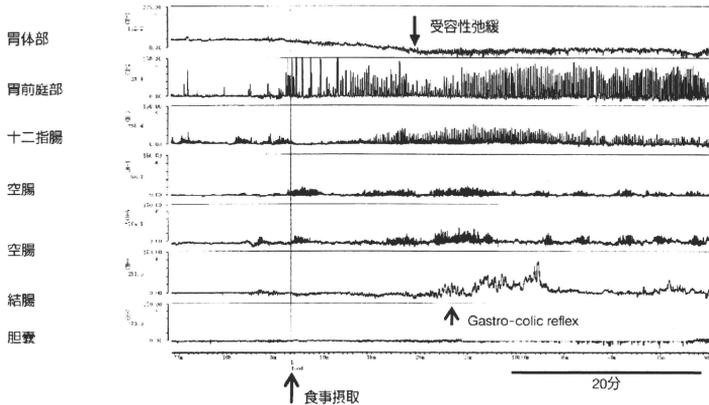


図2 食後期収縮

食事摂取により胃体部は受容性弛緩を示し、胃前庭部、十二指腸、空腸は律動的な食後期収縮へと移行する。大腸は胃結腸反射 (Gastro-colic reflex) によって収縮が起こり、通常イヌはこの収縮によって排便する。

胃前庭部、幽門輪、十二指腸の協調運動 (Antro-pyloro-duodenal coordination) によって、十二指腸に運ばれる。

2 消化管運動に影響する漢方薬

消化器疾患における漢方薬は慢性胃炎、慢性便秘、過敏性腸症候群、麻痺性腸閉塞などに対して用いられている。消化管運動機能障害に対してはおもに大建中湯と六君子湯が用いられており、術後腸麻痺や腸管血流に対する大建中湯の作用やグレリン分泌に対する六君子湯の作用が注目されている。

1) 大建中湯

大建中湯 (ツムラ、TJ-100) は乾姜^{カンキョウ} 5g、山椒^{サンショウ} 2g、人參^{ニンジン} 3gが含まれており、冷えを伴う腹痛、腹部膨満感に効果があるとされている。大建中湯の意味は「大」が最大の効果を生み、「建」が収縮であり、「中」が消化管、そして「湯」が水に溶けるを意味している³¹。

動物を用いた基礎実験で空腹期に大建中湯を胃内に投与すると、幽門輪から小腸にかけて律動的な消化管運動が惹起され、約40分間その収縮は持続する (図3a)。この作用はわれわれが同様のモデル用いておこなった他の消化管運動亢進薬と比較してもその亢進作用は弱くない。しかし、大建中湯を食後期に投与しても有意な収縮力の増強は認められず、大建中湯の臨床における投与方法が食間 (空腹期) と示されていることは、本結果と合致する。大建中湯を高用量で投与すると消化管収縮は反対に抑制され、経験的に決められた投与量の正確性が示唆される (図3b)。大建中湯に含まれる生薬のなかでは、山椒と乾姜が消化管運動を刺激すると報告されている³¹。この収縮はアトロピンと5-HT₂受容体拮抗薬によって抑制され、腸管壁内のコリン作動性神経およびセロトニン神経を刺激することによって引き起こされると報告されている⁴¹。大建中湯の個々の成分においては、山椒の成分である hydroxy-β-sanshool が、腸管筋間神経叢からのアセチルコリンを遊離さ

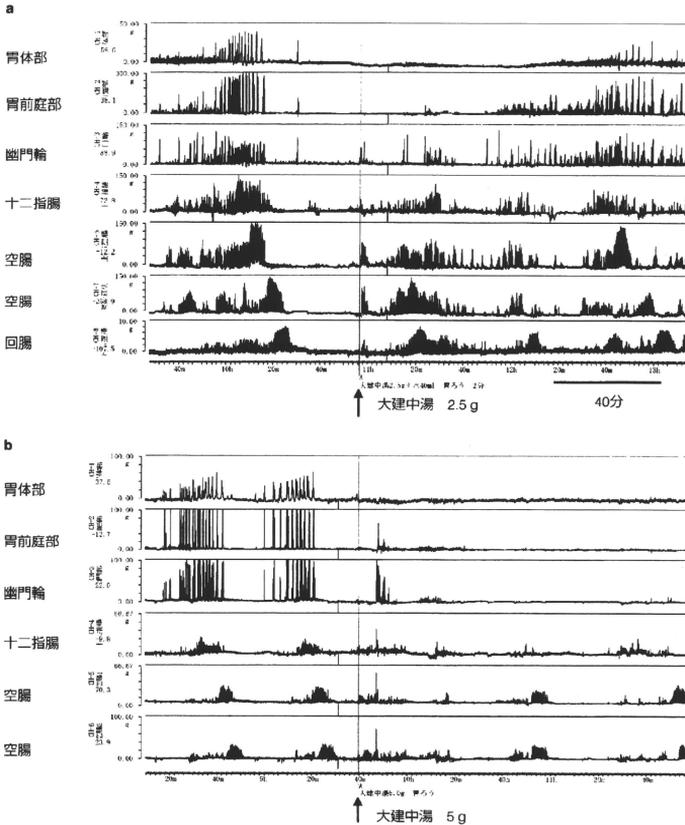


図 3. 大建中湯 2.5g 胃内投与 (a) と大建中湯 5g 胃内投与 (b)

a : 十二指腸から回腸は大建中湯の胃内投与によって bell shape 型の収縮波形を示す。
 b : 消化管収縮を惹起しない。

せ、腸管平滑筋の収縮を刺激すると考えられている⁵⁾。さらに、モルモットの回腸を使用した実験では、大建中湯による消化管収縮は5-HT₂受容体拮抗薬で抑制されることから、収縮刺激経路に5-

HT₂受容体が存在することが示唆されている⁶⁾。大建中湯は投与時期、投与部位によってもその作用は異なり、空腹期であれば胃、小腸、大腸に直接投与すると、各部位に収縮を引き起こすが、食

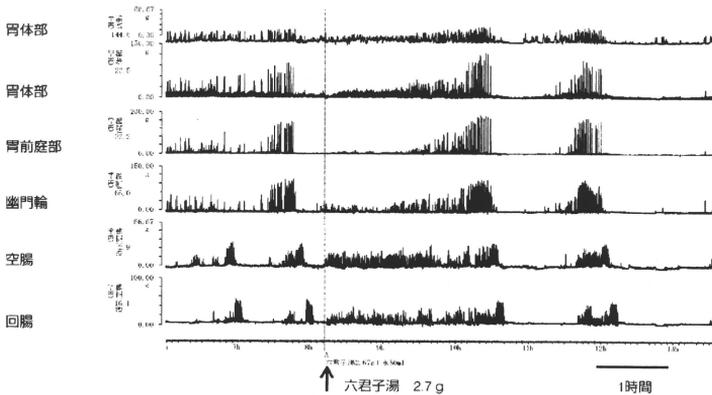


図 4. 六君子湯 2.7 g 胃内投与

小腸は六君子湯の胃内投与によって比較的波高の均一な収縮波形を示す。

後期に投与しても胃、小腸では収縮は起こらず、大腸では空腹期でも食後期でも giant migrating contraction 様の収縮を引き起こすと報告されている⁷⁾。

Konoらの報告⁸⁾によれば、大建中湯を大腸内に投与して腸管血流をレーザー組織血流計にて測定すると、腸管血流を濃度依存性に増加させると報告している。この反応にはカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene related peptide: CGRP) 受容体が関係しており、CGRP 受容体拮抗薬を投与すると大建中湯による腸管血流増加を抑制すると報告している⁸⁾。臨床において大建中湯を使用すると、患者さんからお腹が暖かくなり、便秘がよくなるという経験談を聞くと、大建中湯による血流増加作用と消化管運動亢進作用がもたらした結果と推測される。こういった血流増加作用自身も消化管運動亢進に関与している可能性があるが、現在のところ血流と運動を論じた報告はない。

一般臨床において大建中湯は消化器外科術後の

腸閉塞予防に対して用いられており、術後に大建中湯を投与することによって有意に腸閉塞の発症が抑えられると報告されている⁹⁾。また、胃全摘術後の患者に大建中湯を投与することによって、再建腸管の収縮能低下に起因する食後の停滞感を改善するとも報告されている¹⁰⁾。

2) 六君子湯

六君子湯 (ツムラ、TJ-43) は人参 4g、大棗 2g、半夏 4g、陳皮 2g、茯苓 4g、甘草 1g、蒼朮 4g、生姜 0.5g の組成からなっており、胃炎、胃アトニー、胃下垂、消化不良に効果がある。六君子湯をイヌを用いて空腹期に胃内に投与すると、幽門輪から回腸にかけて律動的な食後期様収縮を惹起し、その作用は約 1 時間持続する (図 4)。胃に対する収縮刺激作用ははっきりしないが、生理的な IMC の発生を抑制しなかった。また、食後期収縮に対しては大建中湯と同様、消化管収縮の亢進作用は認められなかった。個々の生薬に関しては生姜に消化管運動亢進作用があることをわ