

of about 100 min. Phase I is a quiescent period; phase II is intermittent contractions; phase III involves intense, rhythmic contractions that begin in the gastric body and propagate to the small intestine; and phase IV consists of intermittent contractions following phase III. It is thought that the physiological role of the IMC is to expel undigested food particles, mucus, and sloughed epithelial cells from the stomach and/or small intestine. Motilin is an important factor in the initiation of the regular occurrence of IMC of the stomach.<sup>3</sup> A meal interrupts this well-defined pattern and triggers phasic contractions of variable intensity that occur almost continuously. However, the gastric fundus relaxes after a meal, and gastric accommodation in response to gastric distension is mediated by the stimulation of gastric mechanoreceptors.

### Daikenchuto

Daikenchuto (DKT) is the most frequently prescribed traditional medicine in Japan. Daikenchuto consists of three different herbs: 50% dried ginger rhizome, 30% ginseng root, and 20% zanthoxylum fruit. Daikenchuto has been used for the treatment of abdominal obstruction, including bowel obstruction, and a feeling of coldness in the abdomen. Since the first report on the use of DKT for intestinal obstruction was published in 1987, DKT has often been used in the treatment of postoperative ileus after gastrointestinal surgery. Daikenchuto, which has been on the Japanese market for several decades, has been shown to be effective for bowel disorders and to cause very few side effects.<sup>4</sup> Table 1 summarizes the effects of DKT on gastrointestinal function.

#### *Effect of DKT on Gastrointestinal Motor Activity*

Daikenchuto has been found to significantly increase gastrointestinal motility. Intragastric DKT induced phasic contractions in the pylorus, duodenum, jejunum, and ileum in conscious dogs (Fig. 1A). A burst of contractions of an intensity similar to that of IMC occurred at the stomach, and these contractions synchronistically or rapidly migrated aborally. Shibata et al. reported that DKT-induced contractions in the gastric antrum were found to be caused mainly by the dried ginger rhizome, whereas those in the duodenum and jejunum were caused mainly by the zanthoxylum fruit.<sup>5</sup> Concerning the mechanism responsible for these contractile effects, DKT in the gastric lumen stimulates enteric neurons to release acetylcholine (ACh) as the effective neurotransmitter in the gastric antrum and duodenum through a neural reflex involving presynaptic cholinergic and the

5-hydroxytryptamine (serotonin) 5-HT<sub>3</sub> receptors.<sup>5</sup> However, it was reported that the contractions induced by DKT were not suppressed by a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist in isolated guinea-pig ileum.<sup>6</sup>

Kawasaki et al. reported that the prokinetic effects of DKT were evident at the stomach, jejunum, and proximal colon only during the fasting state.<sup>7</sup> However, with intracolonic administration, a contraction similar to the giant migrating contraction was induced during both the fasting and fed states, and defecation occurred. The reason for this difference could be that the colon is continuously filled with fecal clumps, and thus is not greatly affected by changes in the internal environment resulting from dietary intake, unlike the upper gastrointestinal tract, which empties completely during fasting. In a human study, DKT stimulated colonic motility immediately after administration into the ascending colon.<sup>8</sup> Daikenchuto in the colonic lumen stimulates enteric neurons, and intestinal contraction may be induced by the local nervous system in the colonic wall.

There have been several interesting reports concerning the pharmacological action of DKT. In experiments on isolated intestines, studies showed that DKT induced contraction and ACh release in the guinea pig distal colon<sup>9</sup> and increased contraction in the rabbit jejunum.<sup>10</sup> In these reports, it was concluded that the zanthoxylum fruit acts as a stimulant in DKT-induced intestinal motility. Furthermore, DKT-induced contraction was accompanied by autonomous contraction at a concentration of more than  $3 \times 10^{-4}$  g/ml in a dose-dependent manner in the isolated guinea-pig ileum.<sup>6</sup> The contraction induced by DKT was inhibited by atropine, tetrodotoxin, and norepinephrine, but not by the ganglion blocker, hexamethonium. This effect was partially suppressed in the presence of high concentrations of ICS205-930, a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist. In addition, DKT showed ACh-releasing action in the smooth muscle tissues of the ileum. These results suggest that the contractile response induced by DKT is partially mediated by the ACh released from the cholinergic nerve endings, and that 5-HT<sub>4</sub> receptors are involved in the effect of DKT.<sup>6</sup> Tachykinins from sensory neurons other than ACh released from the cholinergic neuron are also involved in the contraction induced by zanthoxylum fruit and in atropine-resistant contraction induced by DKT.<sup>11</sup>

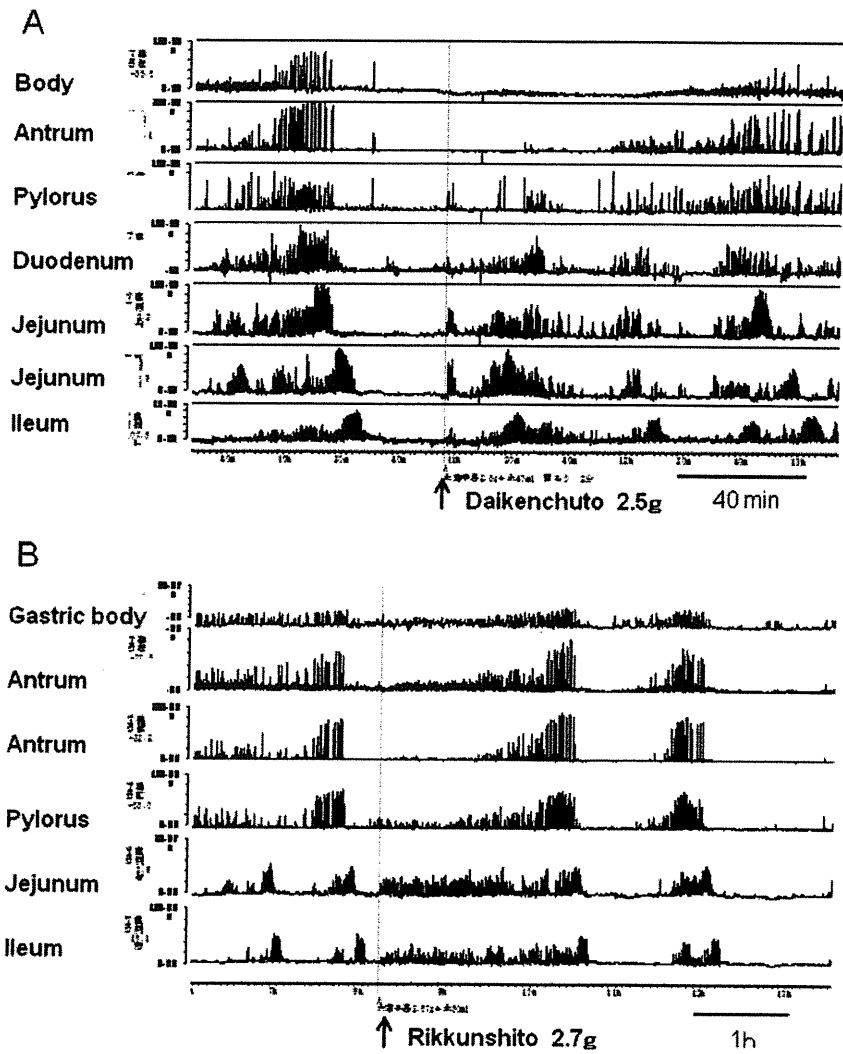
#### *Effect of DKT on Gastrointestinal Hormones*

Daikenchuto caused significant increases in the plasma levels of motilin,<sup>12,13</sup> vasoactive intestinal peptide (VIP),<sup>14</sup> 5-HT,<sup>14</sup> calcitonin gene-related peptide (CGRP), and substance P.<sup>13</sup> Sato et al. reported that DKT may stimulate motilin and VIP release via M1 muscarinic receptors, and that CGRP and substance P

**Table 1.** Effects of Daikenchuto and Rikkunshito on gastrointestinal function

Daikenchuto	Stimulation of gastrointestinal motility Improvement of post-operative bowel motility Increase in intestinal and colonic blood flow Stimulation of motilin, VIP, CGRP, and substance P release Improvement of postoperative ileus Improvement of morphine-induced disorder of gastrointestinal transit Prevention of bacterial translocation Improvement of stasis after total gastrectomy
Rikkunshito	Stimulation of gastrointestinal motility Facilitation of gastric emptying Improvement of gastroesophageal reflux Improvement of FD symptoms Stimulation of ghrelin secretion Improvement of cisplatin-induced anorexia and vomiting

VIP, vasoactive intestinal peptide; CGRP, calcitonin gene-related peptide; FD, functional dyspepsia



**Fig. 1.** **A** Gastrointestinal motor activity measured using a strain-gauge force transducer in conscious dogs. During the interdigestive state the gastrointestinal tract exhibited a characteristic motor pattern called interdigestive migration motor contraction, which began in the stomach and progressed to the small intestine. Intragastric administration of Daikenchuto induced phasic contractions in the pylorus, duodenum, and jejunum. **B** During the interdigestive state, the intragastric administration of Rikkunshito induced a burst of contractions similar to postprandial contractions

release may be related, in part, to M1 muscarinic receptors.<sup>13</sup> In fact, muscarinic receptors are present on the membrane of motilin cells, and ACh is a major regulator of motilin release by acting on M1 or M3 muscarinic receptors.<sup>3,15</sup> However, to conclusively prove the effect of DKT on gastrointestinal hormones, more detailed studies must be conducted.

#### *Effect of DKT on Intestinal Blood Flow*

Murata et al. reported that DKT produced an increase in intestinal blood flow in rats.<sup>16</sup> However, DKT did not affect the mean arterial pressure, even when administered at the highest dose, which suggests that the increase in intestinal blood flow by DKT results from a local vasodilator effect in intestinal vessels rather than secondary changes in systemic blood pressure. In contrast, cisapride, a prokinetic agent that has been used in the treatment of intestinal obstruction, failed to increase intestinal blood flow.<sup>16</sup> Concerning colonic blood flow, Kono et al. reported that intracolonic administration of DKT increased colonic vascular conductance in rats.<sup>17</sup> The CGRP receptor antagonist, CGRP(8–37), completely abolished DKT-induced hyperemia, whereas the VIP receptor antagonist, [4-CI-DPhe6,Leu17]-VIP, and an SP receptor antagonist did not attenuate the hyperemic response.<sup>17</sup>

Calcitonin gene-related peptide is a powerful vasoactive substance that is released from the sensory afferent nerve endings. Calcitonin gene-related peptide increases gastric mucosal blood flow as a gastroprotective factor, which suggests that the hyperemic response to DKT results primarily from the upregulation of CGRP release and/or the upregulation of the CGRP receptor.<sup>17</sup> Furthermore, it has been reported that DKT can activate CGRP secretion from mucosal sensory nerve endings and adrenomedullin release from mucosal epithelial cells.<sup>4</sup> In our clinic, patients have reported feeling a warm sensation in the abdomen when given DKT.

#### *Effect of DKT on Postoperative Ileus*

In Japan, DKT has been used to treat adhesive bowel obstruction after surgery.<sup>18</sup> Postoperative ileus remains the most common complication after abdominal surgery, and delayed return of gastrointestinal function and resumption of oral intake are major causes for prolonged hospitalization. Daikenchuto shortens the time period until the first defecation and the duration of hospital stay of patients with adhesive bowel obstruction.<sup>18</sup> The pathogenesis of postoperative ileus is multifactorial, and is thought to be mainly a neural reflex associated with inflammatory responses, intestinal replacement, and dryness.<sup>19</sup> Uemura et al. reported that

the incision of the abdominal wall causes postoperative ileus, and that additional intestinal manipulation further promotes postoperative ileus.<sup>20</sup> Treatment of DKT has been shown to improve delayed intestinal transit and intestinal adhesion after laparotomy in rats.<sup>21</sup> Stimulation of gastrointestinal contractions and anti-inflammatory action may be responsible for the improvement of postoperative ileus by DKT.<sup>21</sup> Furthermore, Fukuda et al. reported that DKT improved the postoperative hypoperistalsis via cholinergic nerves and 5-HT3 and 5-HT4 receptors.<sup>22</sup> It has been suggested that the stimulatory effect of DKT on gastrointestinal motility is mediated via serotonergic pathways as well as cholinergic pathways *in vivo*. The stimulatory effect of DKT is abolished in rats treated with atropine and vagotomy.<sup>22</sup> These findings suggest that an intact vagal cholinergic pathway is needed to promote the prokinetic effect of DKT in postoperative ileus.

Postoperative ileus is often exacerbated by opiate analgesic use during and after surgery. Morphine slows gastrointestinal transit by inhibiting the relaxation of circular muscle and the contraction of longitudinal muscles.<sup>23</sup> Daikenchuto is thought to have a restorative effect on delayed gastrointestinal transit induced by intestinal manipulation and morphine administration.<sup>22,24</sup>

Although a total gastrectomy is widely performed for the treatment of gastric carcinoma, there is no general agreement about ideal reconstruction. To provide reservoir function and to improve nutritional conditions, many types of jejunal pouch reconstruction have been described and evaluated.<sup>2</sup> Some patients, however, remained symptomatic after pouch addition, and most had abnormal or disturbed intestinal motility.<sup>25</sup> Endo et al. reported that DKT increased pouch contractions, accelerated the emptying of liquid and solid materials from the pouch, and decreased postoperative stasis-related symptoms.<sup>26</sup>

#### **Rikkunshito**

Rikkunshito (RKT; 7.5 g), a traditional herbal medicine, is a mixture of dried *Atractylodis lanceae* rhizoma (0.75 g), ginseng radix (0.74 g), pinelliae tuber (0.74 g), hoelen (0.74 g), *Zizyphi fructus* (0.37 g), *Aurantii nobilis pericarpium* (0.37 g), *Glycyrrhizae radix* (0.20 g), *Zingiberis rhizome* (0.10 g), and spray-dried aqueous extract (4.0 g). This is a fixed-ratio formulation of eight medicinal herbs and roots, and the quality and volume of ingredients are uniform. Rikkunshito is widely prescribed in Japan for patients with a variety of gastrointestinal symptoms, including anorexia, nausea, and vomiting.<sup>27</sup> The effects of RKT on gastrointestinal function are summarized in Table 1.

### *Effect of RKT on Gastrointestinal Motor Activity and Gastric Emptying*

Data on the effectiveness of RKT on gastrointestinal motor activity are limited in the English-language literature. The results of our preliminary study showed that RKT stimulates gastrointestinal motility (Fig. 1B). Intragastric RKT induced a burst of contractions similar to the postprandial contractions at the antrum, pylorus, jejunum, and ileum, and did not inhibit the occurrence of the next phase III. Rikkunshito is a mixture of several crude extracts, and is reported to have dual actions on the stomach: relaxation of the proximal stomach and increased contractions of the distal stomach.<sup>28,29</sup> However, RKT has not yet been evaluated regarding its influence on gastrointestinal motor activity.

In Japan, RKT is widely prescribed for patients with chronic hypofunction of the gastrointestinal tract, including gastric flatulence, anorexia, nausea, and vomiting. Tatsuta and Iishi reported that oral administration of RKT to patients significantly reduced chronic dyspepsia and produced significantly better gastric emptying than did the administration of a placebo.<sup>28</sup> In addition, Kido et al. reported that RKT was shown to ameliorate the delay in gastric emptying induced by *N*<sup>G</sup>-nitro-L-arginine, and that its main active ingredient for improving motility disorders of the stomach was likely hesperidin, identified from its methanol fraction by highly porous polymer chromatography.<sup>30</sup>

The mechanism of action responsible for the effects of RKT on gastric emptying may be related to the nitric oxide pathway. L-Arginine (a substrate for nitric oxide production) is contained in RKT at a concentration of 0.9% (4.5 mg/500 mg of RKT). Tominaga et al. showed that RKT could improve the 5-HT-induced delay in gastric emptying in rats, the mechanism of which appears to involve the antagonistic action of the 5-HT<sub>3</sub> receptor pathway.<sup>31</sup> Several studies have shown that RKT has clinical efficacy for functional dyspepsia (FD) via the improvement of gastrointestinal motility disorders. Rikkunshito is thought to improve FD by reversing the existing impaired adaptive relaxation, leading to an improvement in delayed gastric emptying.<sup>29,30,32</sup> Functional dyspepsia patients have been shown to exhibit impaired reservoir function, including gastric adaptive relaxation.<sup>33</sup> The results of an in vitro study showed that RKT evoked relaxation with two components, an initial fast component, followed by a second component with a slower time course, in isolated rat fundus smooth muscle.<sup>34</sup> These results suggest that RKT promotes gastric adaptive relaxation and relieves symptoms in patients with FD. Furthermore, it has been reported that RKT relieves stasis-related symptoms of patients following pylorus-preserving gastrectomy and accelerates emptying of solids from the remnant stomach.<sup>35</sup>

### *Effect of RKT on Gastroesophageal Reflux*

In recent years, RKT has been used to treat symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD), and reports of its efficacy have been published.<sup>36,37</sup> In children with symptomatic GERD, RKT relieved symptoms and reduced distal esophageal acid exposure through improved esophageal acid clearance.<sup>36</sup> Rikkunshito did not change the number of acid reflux events, but did reduce the esophageal acid clearance time. However, the mechanism underlying the improved esophageal clearance capacity with RKT remains unknown.

### *Effect of RKT on a Gastrointestinal Hormone (Ghrelin)*

Ghrelin, an endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor, was originally isolated from human and rat stomachs.<sup>38</sup> Ghrelin is known to have an intense appetite-enhancing effect, in addition to its growth hormone secretion-promoting effect, and it also stimulates gastric motility and gastric acid secretion.<sup>39,40</sup> However, Ohno et al. reported that ghrelin did not stimulate gastrointestinal motility in dogs.<sup>41</sup> Takeda et al. reported that the cisplatin-induced decreases of plasma ghrelin levels were suppressed by RKT in rats.<sup>42</sup> In healthy human volunteers, RKT increased the plasma acylated ghrelin level, but the level of plasma deacylated ghrelin did not change.<sup>43</sup> This effect was maintained for at least 4 weeks after the end of RKT administration. Furthermore, in mice the mRNA expression level of ghrelin in gastric tissue was upregulated after 2 weeks' administration of RKT.<sup>43</sup> RKT stimulates endogenous ghrelin secretion from the stomach via 5-HT<sub>2B</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonism.<sup>42,44</sup> The 5-HT system in the gastrointestinal tract has an important role in the regulation of gastrointestinal motor activities. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) changed the phase III-like contractions to fed-like motor activities.<sup>44</sup> Fujitsuka et al. reported that the fed-like motor activities induced by the intravenous administration of SSRIs were replaced by fasted motor activities after RKT administration. This motor effect of RKT is blocked by the intravenous administration of a growth hormone secretagogue receptor antagonist (ghrelin receptor antagonist), which suggests that RKT stimulates ghrelin secretion.

Takeda et al. reported that the plasma level of ghrelin in fasted aged mice was significantly decreased compared with that in young mice.<sup>45</sup> In aged mice, RKT increased the reactivity of ghrelin and ameliorated aging-associated anorexia.<sup>45</sup> The results of this study suggest the possibility of using RKT to treat aging-associated anorexia.

### *Effect of RKT on Chemotherapy-Induced Nausea and Appetite Loss*

Cisplatin is widely used in chemotherapy to treat various types of cancer. However, it has gastrointestinal side effects such as nausea, vomiting, and anorexia, which markedly affect the quality of life of patients. Cisplatin-treated rats show acute decreases in the concentration of circulating ghrelin and appetite loss.<sup>42</sup> In 2006, Tomono et al. reported that RKT with antiemetics is more effective than antiemetics alone against anorexia during chemotherapy in patients with advanced breast cancer.<sup>46</sup> This finding suggests that RKT may be a good antiemetic agent. One possible mechanism by which RKT exerts this effect is via the enhancement of the circulating ghrelin concentration. Cisplatin-induced decreases in the plasma acylated ghrelin level and food intake are mediated by 5-HT<sub>2B/2C</sub> receptors and suppressed by flavonoids in RKT.<sup>42</sup> In addition, Yakabi et al. demonstrated that RKT and the 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist may improve cisplatin-induced anorexia by inhibiting decreased hypothalamic growth hormone secretagogue receptor 1a (GHS-R1a) signal transduction.<sup>47</sup> Hence, RKT may be an orexigenic preparation that prevents cisplatin-induced anorexia and vomiting.

### Conclusion

This review of traditional Japanese medicine illustrates the effect of two major herbal preparations on gastrointestinal function. Traditional Japanese medicine has the potential to successfully treat gastrointestinal disorders. However, further examinations of the physiological and clinical effects of traditional Japanese medicine through rigorous scientific research will be necessary before it can become more widely accepted, especially in the Western world.

### References

1. Yu F, Takahashi T, Moriya J, Kawaura K, Yamakawa J, Kusaka K, et al. Traditional Chinese medicine and Kampo: a review from the distant past for the future. *J Int Med Res* 2006;34(3):231–9.
2. Mochiki E, Asao T, Kuwano H. Gastrointestinal motility after digestive surgery. *Surg Today* 2007;37(12):1023–32.
3. Mochiki E, Satoh M, Tamura T, Haga N, Suzuki H, Mizumoto A, et al. Exogenous motilin stimulates endogenous release of motilin through cholinergic muscarinic pathways in the dog. *Gastroenterology* 1996;111(6):1456–64.
4. Kono T, Kanematsu T, Kitajima M. Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines: is it time yet? *Surgery* 2009;146(5):837–40.
5. Shibata C, Sasaki I, Naito H, Ueno T, Matsuno S. The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery* 1999;126(5):918–24.
6. Satoh K, Hayakawa T, Kase Y, Ishige A, Sasaki H, Nishikawa S, et al. Mechanisms for contractile effect of Dai-kenchu-to in isolated guinea pig ileum. *Dig Dis Sci* 2001;46(2):250–6.
7. Kawasaki N, Nakada K, Nakayoshi T, Furukawa Y, Suzuki Y, Hanyu N, et al. Effect of Dai-kenchu-to on gastrointestinal motility based on differences in the site and timing of administration. *Dig Dis Sci* 2007;52(10):2684–94.
8. Kawahara H, Yanaga K. The herbal medicine Dai-Kenchu-To directly stimulates colonic motility. *Surg Today* 2009;39(2):175–7.
9. Kurosawa S, Nishikawa S, Kaneko M, Ogiwara S, Ro S, Nakamura T, et al. The herbal medicine Dai-kenchu-to contracts guinea pig distal colon muscle through acetylcholine release. *Gastroenterology* 1998;114:A782.
10. Hayakawa T, Kase Y, Saito K, Hashimoto K, Ishige A, Komatsu Y, et al. Pharmacological studies of the effect of Dai-kenchu-to on spontaneous contraction of isolated rabbit jejunum. *J Smooth Muscle Res* 1999;35(2):55–62.
11. Satoh K, Hashimoto K, Hayakawa T, Ishige A, Kaneko M, Ogiwara S, et al. Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum. *Jpn J Pharmacol* 2001;86(1):32–7.
12. Nagano T, Itoh H, Takeyama M. Effect of Dai-kenchu-to on levels of 3 brain-gut peptides (motilin, gastrin and somatostatin) in human plasma. *Biol Pharm Bull* 1999;22(10):1131–3.
13. Sato Y, Inoue S, Katagiri F, Itoh H, Takeyama M. Effects of pirenzepine on Dai-kenchu-to-induced elevation of the plasma neuropeptide levels in humans. *Biol Pharm Bull* 2006;29(1):166–71.
14. Nagano T, Itoh H, Takeyama M. Effects of Dai-kenchu-to on levels of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and vasoactive intestinal peptides in human plasma. *Biol Pharm Bull* 2000;23(3):352–3.
15. Yamada T, Mizumoto A, Satoh M, Haga N, Itoh Z. Muscarinic control of phase III contractions and motilin release in dogs. *Peptides* 1997;18(5):673–80.
16. Murata P, Kase Y, Ishige A, Sasaki H, Kurosawa S, Nakamura T. The herbal medicine Dai-kenchu-to and one of its active components [6]-shogaol increase intestinal blood flow in rats. *Life Sci* 2002 Mar 15;70(17):2061–70.
17. Kono T, Koseki T, Chiba S, Ebisawa Y, Chisato N, Iwamoto J, et al. Colonic vascular conductance increased by Daikenchuto via calcitonin gene-related peptide and receptor-activity modifying protein 1. *J Surg Res* 2008;150(1):78–84.
18. Itoh T, Yamakawa J, Mai M, Yamaguchi N, Kanda T. The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J Int Med Res* 2002 Jul–Aug;30(4):428–32.
19. Kehlet H, Holte K. Review of postoperative ileus. *Am J Surg* 2001;182(5A suppl):3S–10S.
20. Uemura K, Tatewaki M, Harris MB, Ueno T, Mantyh CR, Pappas TN, et al. Magnitude of abdominal incision affects the duration of postoperative ileus in rats. *Surg Endosc* 2004;18(4):606–10.
21. Hayakawa T, Kase Y, Saito K, Hashimoto K, Ishige A, Komatsu Y, et al. Effects of Dai-kenchu-to on intestinal obstruction following laparotomy. *J Smooth Muscle Res* 1999;35(2):47–54.
22. Fukuda H, Chen C, Mantyh C, Ludwig K, Pappas TN, Takahashi T. The herbal medicine, Dai-Kenchu-to, accelerates delayed gastrointestinal transit after the operation in rats. *J Surg Res* 2006;131(2):290–5.
23. Grider JR, Makhlof GM. Role of opioid neurons in the regulation of intestinal peristalsis. *Am J Physiol* 1987;253(2 Pt 1):G226–31.
24. Nakamura T, Sakai A, Isogami I, Noda K, Ueno K, Yano S. Abatement of morphine-induced slowing in gastrointestinal transit by Dai-kenchu-to, a traditional Japanese herbal medicine. *Jpn J Pharmacol* 2002;88(2):217–21.
25. Mochiki E, Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Kamimura H, Asao T, et al. Postoperative functional evaluation of jejunal interposition with or without a pouch after a total gastrectomy for gastric cancer. *Am J Surg* 2004;187(6):728–35.

26. Endo S, Nishida T, Nishikawa K, Nakajima K, Hasegawa J, Kitagawa T, et al. Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine, improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal pouch interposition. *Am J Surg* 2006;192(1):9–13.
27. Suzuki H, Inadomi JM, Hibi T. Japanese herbal medicine in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21(7):688–96.
28. Tatsuta M, Iishi H. Effect of treatment with liu-jun-zi-tang (TJ-43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7(4):459–62.
29. Hayakawa T, Arakawa T, Kase Y, Akiyama S, Ishige A, Takeda S, et al. Liu-Jun-Zi-Tang, a kampo medicine, promotes adaptive relaxation in isolated guinea pig stomachs. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25(5):211–8.
30. Kido T, Nakai Y, Kase Y, Sakakibara I, Nomura M, Takeda S, 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* 2005;98(2):161–7.
31. Tominaga K, Kido T, Ochi M, Sadakane C, Mase A, Okazaki H, et al. The traditional Japanese medicine Rikkunshito promotes gastric emptying via the antagonistic action of the 5-HT3 receptor pathway in rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009 Oct 27 [epub ahead of print].
32. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, Watanabe T, Tominaga K, Hayakawa T, et al. Gastroprotection by Liu-Jun-Zi-Tang (TJ-43): possible mediation of nitric oxide but not prostaglandins or sulfhydryls. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25(5):207–10.
33. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterol* 2006;41(6):513–23.
34. Kito Y, Suzuki H. Properties of Rikkunshi-to (TJ-43)-induced relaxation of rat gastric fundus smooth muscles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298(5):G755–63.
35. Takahashi T, Endo S, Nakajima K, Souma Y, Nishida T. Effect of rikkunshito, a Chinese herbal medicine, on stasis in patients after pylorus-preserving gastrectomy. *World J Surg* 2009;33(2):296–302.
36. Kawahara H, Kubota A, Hasegawa T, Okuyama H, Ueno T, Ida S, et al. Effects of rikkunshito on the clinical symptoms and esophageal acid exposure in children with symptomatic gastroesophageal reflux. *Pediatr Surg Int* 2007;23(10):1001–5.
37. Kawahara H, Mitani Y, Nomura M, Nose K, Yoneda A, Hasegawa T, et al. Impact of rikkunshito, an herbal medicine, on delayed gastric emptying in profoundly handicapped patients. *Pediatr Surg Int* 2009;25(11):987–90.
38. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402(6762):656–60.
39. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409(6817):194–8.
40. Tack J, Depoortere I, Bisschops R, Delpoort C, Coulie B, Meulemans A, et al. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut* 2006;55(3):327–33.
41. Ohno T, Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Mochiki E, Asao T, et al. Ghrelin does not stimulate gastrointestinal motility and gastric emptying: an experimental study of conscious dogs. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18(2):129–35.
42. Takeda H, Sadakane C, Hattori T, Katsurada T, Ohkawara T, Nagai K, et al. Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. *Gastroenterology* 2008;134(7):2004–13.
43. Matsumura T, Arai M, Yonemitsu Y, Maruoka D, Tanaka T, Suzuki T, et al. The traditional Japanese medicine Rikkunshito increases the plasma level of ghrelin in humans and mice. *J Gastroenterol* 2010;45(3):300–7.
44. Fujitsuka N, Asakawa A, Hayashi M, Sameshima M, Amitani H, Kojima S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors modify physiological gastrointestinal motor activities via 5-HT2c receptor and acyl ghrelin. *Biol Psychiatry* 2009;65(9):748–59.
45. Takeda H, Muto S, Hattori T, Sadakane C, Tsuchiya K, Katsurada T, et al. Rikkunshito ameliorates the aging-associated decrease in ghrelin receptor reactivity via phosphodiesterase III inhibition. *Endocrinology* 2010;151(1):244–52.
46. Tomono H, Ito Y, Watanabe T. Successful antiemetic treatment of TSUMURA Rikkunshi-to extract granules for ethical use in addition to other antiemetic agents in neoadjuvant chemotherapy for an advanced breast cancer patient (in Japanese). *Gan To Kagaku Ryoho* 2006;33(8):1129–31.
47. Yakabi K, Kurosawa S, Tamai M, Yuzurihara M, Nahata M, Ohno S, et al. Rikkunshito and 5-HT2C receptor antagonist improve cisplatin-induced anorexia via hypothalamic ghrelin interaction. *Regul Pept* 2010;161(1–3):97–105.

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 Mitsuhiro

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、抗癌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癌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。

抗癌剤治療は近年、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。しかしながら抗癌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、抗癌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。

抗癌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、そして抗癌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 抗癌剤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
牛車腎気丸	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時間目より観察される。もう一つは摂食後見られ、収縮力は弱いながらも規則的

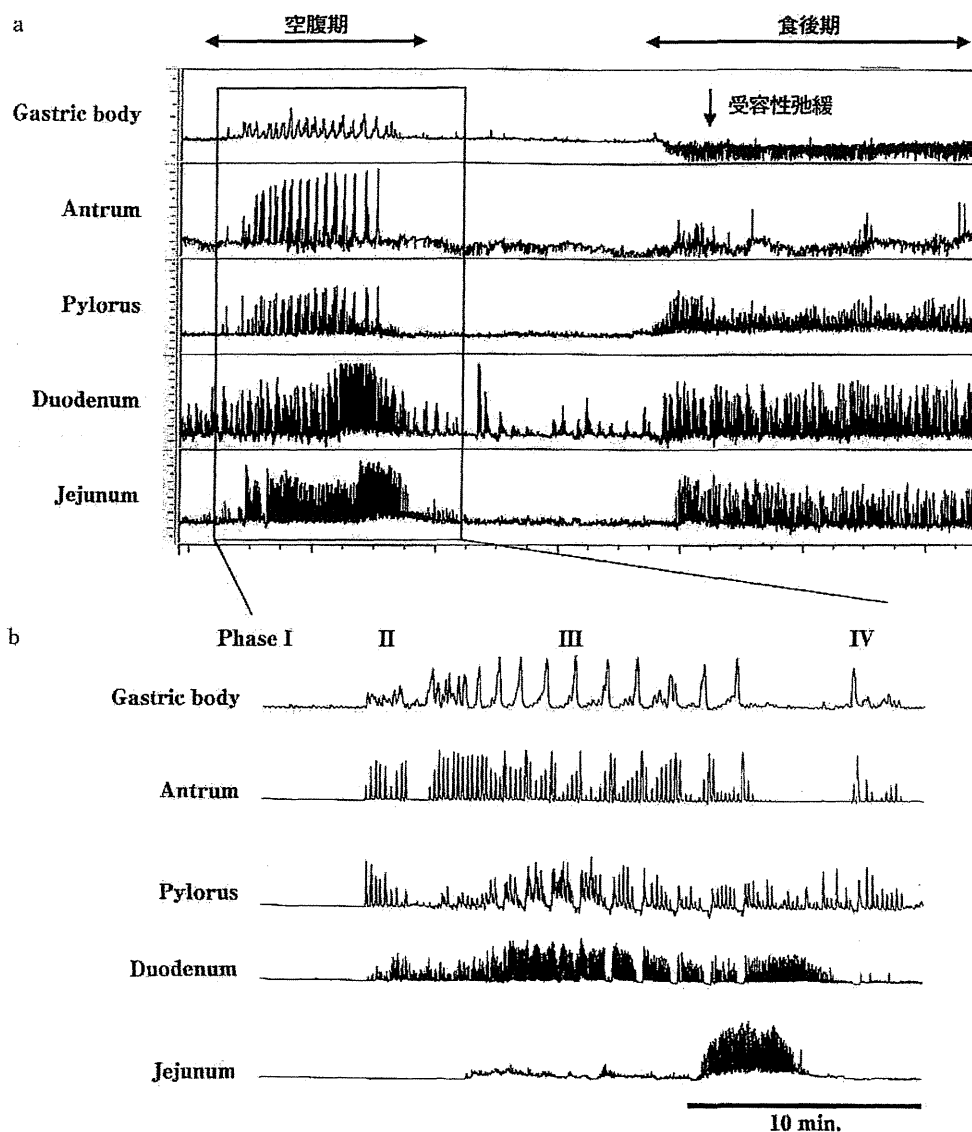


図1 イヌを用いて意識下に測定した消化管運動

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逢着し、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が違ふ。



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), 強収縮群が肛門側に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 らにより 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<sup>3)</sup>。

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, 大腸でも収縮が起こり, 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. 抗癌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) は人参 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<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>。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-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬を投与しておくと, 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-HT<sub>3</sub> 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<sup>4)</sup>。この作用は六君子湯が 5-HT<sub>2</sub> 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-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用が関係していると考えられる<sup>4)</sup>。

### 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, 人参 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,

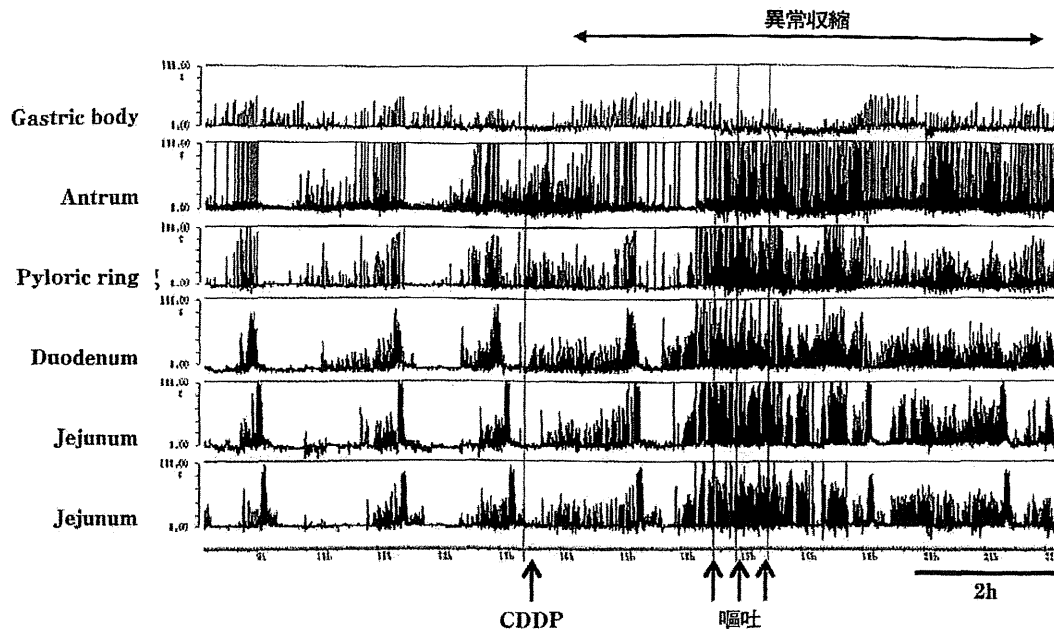


図2 シスプラチン投与後の消化管運動  
異常収縮の強い時期に嘔吐が生じている。

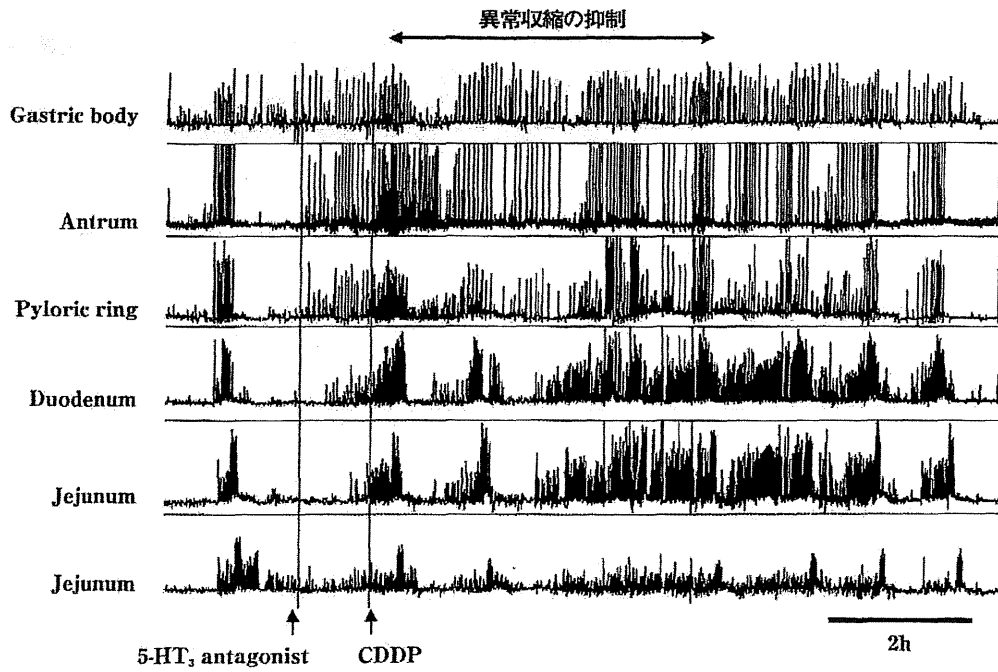


図3 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の作用  
5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬をシスプラチン投与1時間前に投与すると、異常収縮はほぼ抑制され嘔吐は生じない。

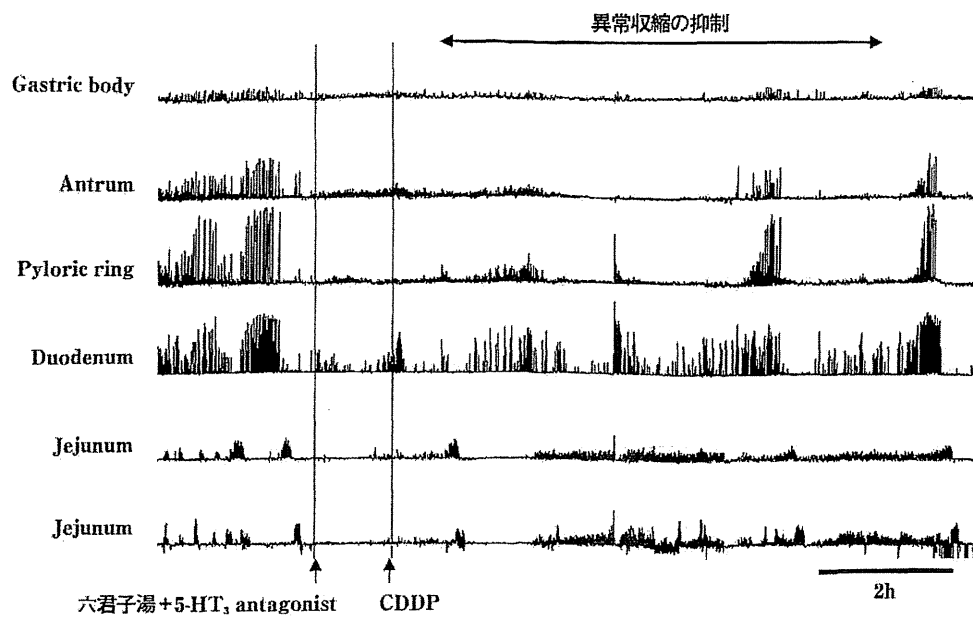


図4 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬+六君子湯の作用  
六君子湯はシスプラチン投与数日前より12時間ごとに投与する。  
シスプラチンによる異常収縮は完全に抑制され、嘔吐は生じない。

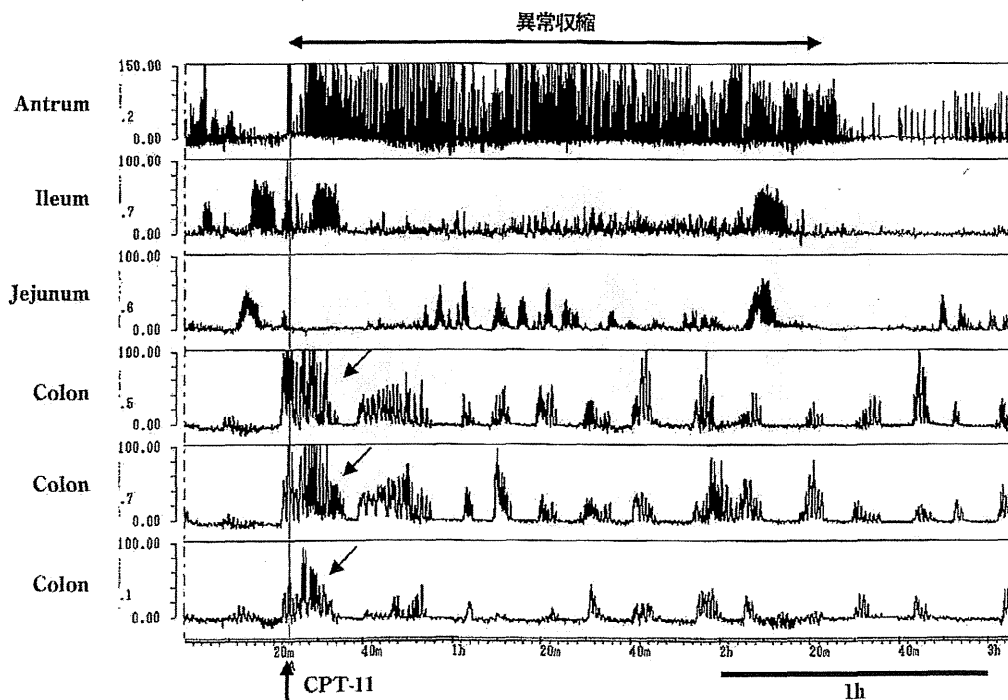


図5 イリノテカンによる消化管異常収縮  
イリノテカンを投与すると胃から大腸にかけて連続する強い収縮を引き起こす。  
大腸の収縮は排便時に観察される giant migrating contraction に類似している(↑)。

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  $\beta$ -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  $\beta$ -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<sup>56)</sup>。

### 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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。

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<sup>9)</sup>。

### 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、誰にでも比較的安全に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

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Takeda H, Sadakane C, Hattori T, et al: Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonism. *Gastroenterology* 134 (7): 2004-2013, 2008.
- 5) 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.
- 6) 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\*  
Mitsuhiro Yanai

持木 彫人\*\*  
Erito Mochiki

小川 敦\*  
Atsushi Ogawa

森田 廣樹\*  
Hiroki 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

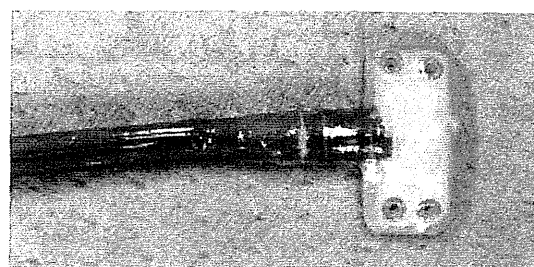
## はじめに

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だけでなく、自然治癒力を高め、生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、抗癌剤や放射線治療の副作用対策にも用いられている。

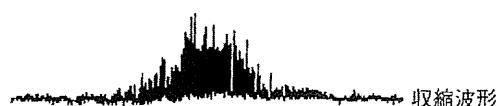
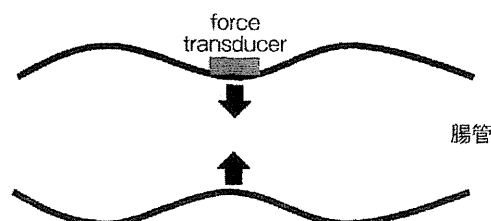
本稿では、消化管運動（図1～3）に対する漢方薬の作用を中心に、文献的考察を加えて紹介する。

## I 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 : われわれはイヌ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

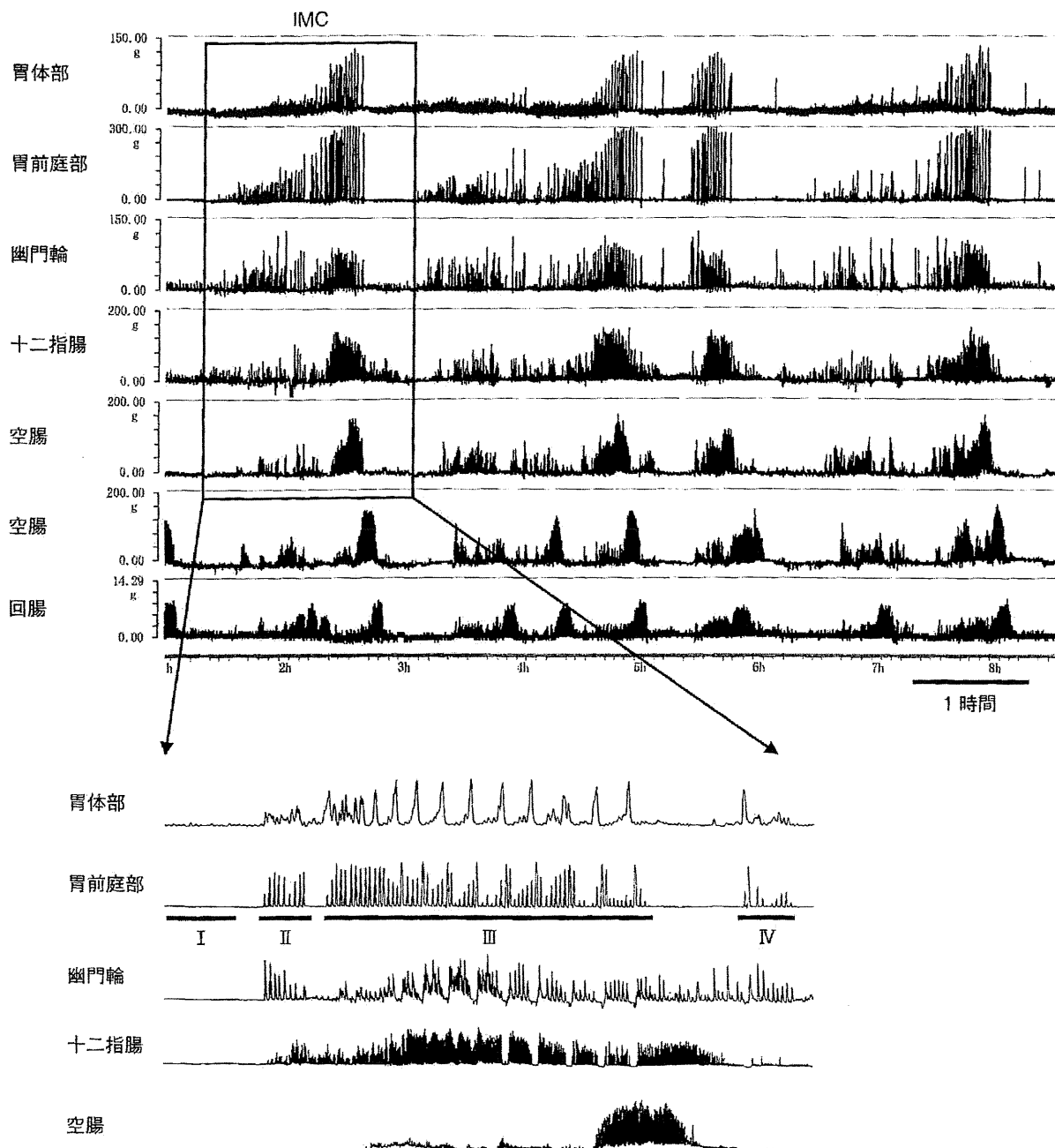


図2 イヌを用いて意識化に測定した空腹期の消化管運動

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<sup>7)</sup>。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-HT<sub>3</sub>受容体

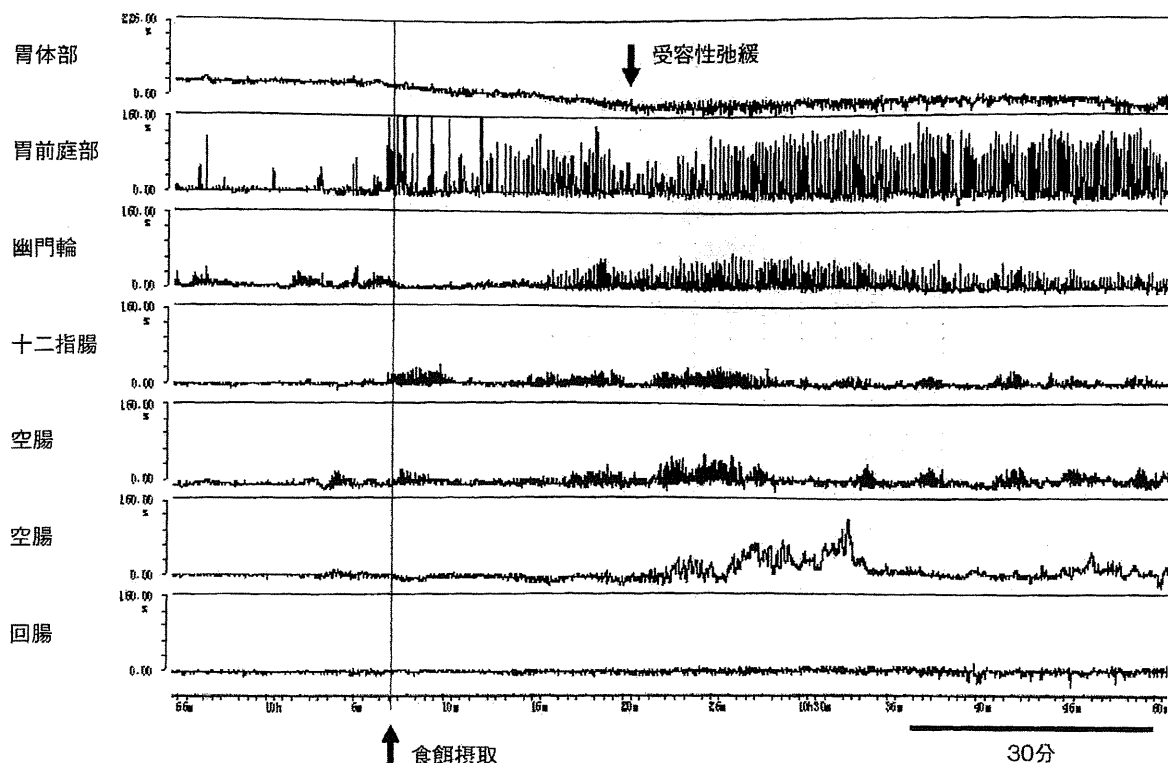


図3 食後期収縮

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<sup>1)</sup>。また、腸管内投与した大建中湯の消化管運動亢進作用は、腸管粘膜を直接麻酔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<sup>2)</sup>。大建中湯の個々の成分では、山椒の活性成分のうち hydroxy- $\beta$ -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<sup>3)</sup>。さらに、大建中湯による消化管収縮は5-HT<sub>4</sub>受容体拮抗薬で抑制されることから、その作用には5-HT<sub>4</sub>受容体が関与していると示唆されている<sup>3)</sup>。

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<sup>4)5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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に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<sup>7)</sup>。

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、临床上重要な問題である。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<sup>8)</sup>。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たとの報告<sup>2)</sup>や、腸閉塞の再発を予防したとの報告<sup>9)</sup>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、胃全摘術後に空腸パウチ間置術を行った患者に大建中湯を投与した結果、パウチの収縮運動を亢進させ、パ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<sup>10)</sup>。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	

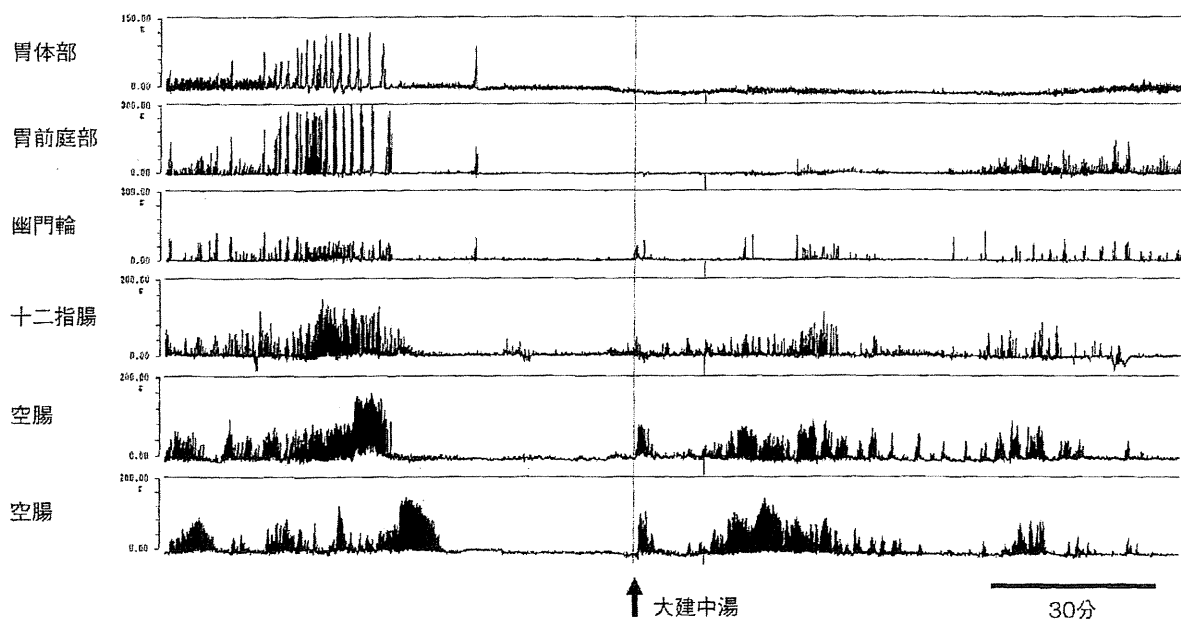


図5 大建中湯の消化管運動に対する作用

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こり、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	

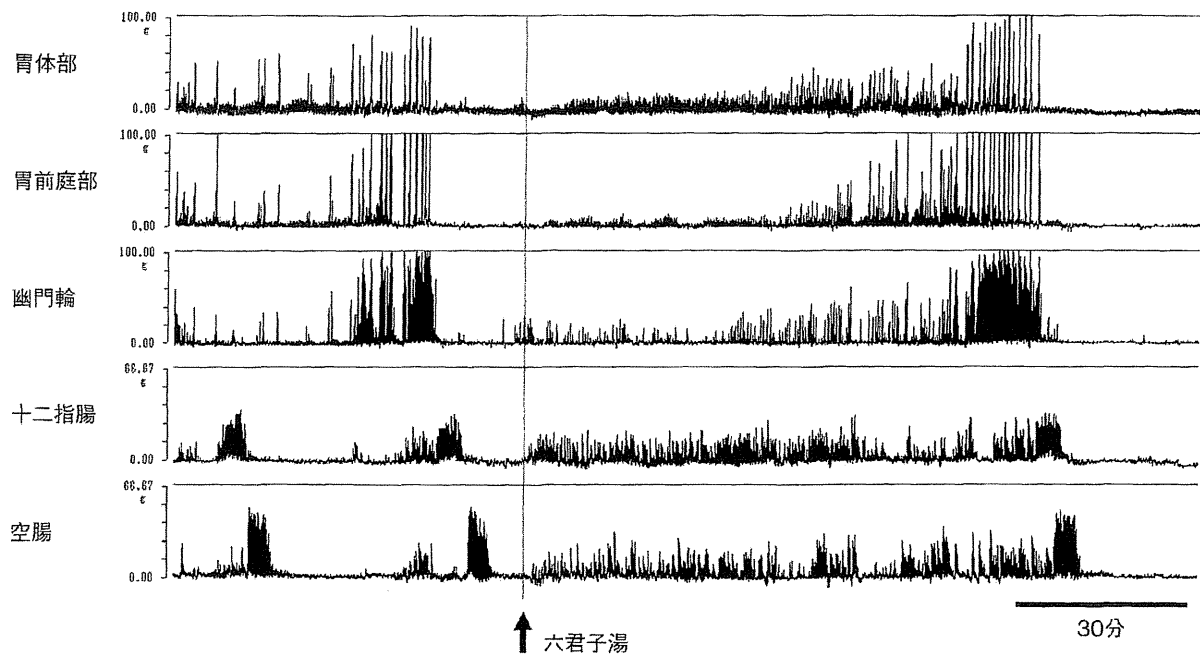


図7 六君子湯の消化管運動に対する作用

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



#### 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

図8 芍薬甘草湯

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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。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、食欲増進ホルモン

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<sub>2B/2C</sub>受容体拮抗作用が関与していることを明らかにした<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。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。



### 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（こむらがえり）に用いられてきた（図8）。癌の領域では、パク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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。

### 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-Kenchu-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 calcitonin 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 Aburada, M.: Effects of rikkunshi-to, a traditional Japanese medicine, on the delay of gastric emptying induced by N<sup>(G)</sup>-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, 早川滉, 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.