

—臨床医のために—

消化器病領域における漢方療法

大建中湯に注目して

菅 隼人 内田 英二

日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

Herbal Medicine Therapies for Digestive Disease: A Special Focus on Dai-kenchu-to

Hayato Kan and Eiji Uchida

Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Dai-kenchu-to, a traditional Japanese herbal medicine (Kampo), has been used for the treatment of postoperative ileus after abdominal surgery. However, its efficacy and mechanisms remain to be fully elucidated. For nearly a decade, the efficacy and mechanisms of Dai-kenchu-to have been reported on and well established. Several studies have shown Dai-kenchu-to to accelerate gastrointestinal transit. Moreover, some recent reports have also indicated that it may also increase the intestinal blood flow. A Japanese nationwide multicenter, doubleblind, placebo-controlled study of Dai-kenchu-to following a colonic cancer resection was launched in 2009. The results of this study are therefore highly anticipated.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 127-129)

Key words: herbal medicine, Dai-kenchu-to, postoperative ileus

はじめに

漢方療法は、作用機序が不明、質の高い臨床研究の報告がない、国際的評価がないなどの理由から、これまで標準的な治療としてあげられることが少なかった¹。しかし近年は漢方の効果や作用機序についての様々な研究が進み、国内のみならず海外での評価も徐々に高まりつつある。本稿では消化器外科領域で頻用されている漢方製剤の大建中湯に対する近年の基礎的・臨床的研究につき概説する。

大建中湯の効果と作用機序

1. 構成成分と日常臨床での効用

大建中湯の構成成分は山椒(サンショウ, *Zanthoxylum piperitum*), 乾姜(カンキョウ, *Zingiber officinale*), 人參(ニンジン, *Panax ginseng*), 膠飴(コウイ, *Saccharum granorum*)の4成分からなる。中国の古典によれば蜀椒(シヨクシヨウ, *Zanthoxylum bungeanum*, 別名: 花椒)が大建中湯の構成生薬の一つとして記載されているが³, 日本では生薬の輸入量が減少した江戸時代中期以降に日本原産である山椒が蜀椒の代用に当てられてきた²。適応は「腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの」とされ、腹部膨満、下腹

Correspondence to Hayato Kan, Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: hkan@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

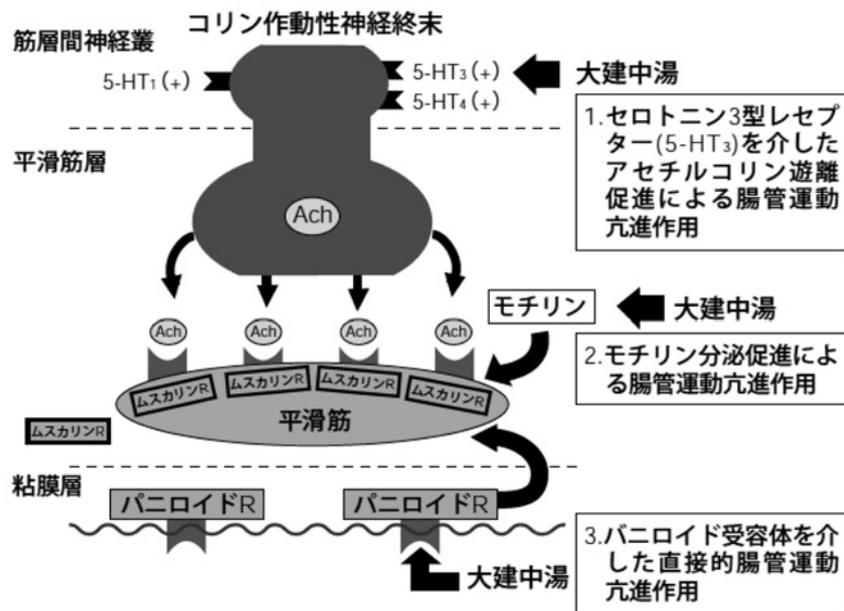


図1 大建中湯の消化管運動亢進のメカニズム (文献14より)

痛といった診断名で1日7.5~15gの処方が可能である。大建中湯は約20年前から消化器外科領域で幅広く使用され³、術後イレウスの改善^{4,5}、腸管癒着防止⁶を期待して使用されている。

2. 開腹術後の腸管運動麻痺などに対する効果

当科で直腸癌に対し低位前方切除術(鏡視下手術を除く)を行った治癒切除症例に対し、術後大建中湯を7.5g/日で経口投与した群(n=8)と対照群(n=10)とに分けてX線不透過マーカーを用いた消化管通過時間の検討を行ったところ、胃から回腸終末までの通過時間が大建中湯投与群において有意に短縮していた(大建中湯投与群:61.8±71.1hr, 対照群:91.5±17.7hr, p<0.05, t検定)。また、大腸を含めた全腸管の通過時間の検討では有意差はないものの、大建中湯投与群において短縮の傾向がみられ(大建中湯投与群:284.1±135.4hr, 対照群:341.3±74.7hr)、大建中湯は低位前方切除術後の腸管通過時間を、特に小腸において、短縮させる作用があることが示された⁷。本研究の対象となった症例においては明らかに大建中湯が原因と判断された副作用は認めなかった。壁島ら⁵は開腹の大腸癌手術症例において術後の初回排ガスまでの日数、術後入院日数が大建中湯投与により短縮し、在院期間中の腸閉塞発生の予防にも有用であったと報告した。特に術後第1~2日目に大建中湯を投与した群でのみ有意に入院期間の短縮を示したことから、彼らは大建中湯の術後早期からの投与の重要性を強調し

ている。今津ら⁸は大建中湯により大腸癌術後の入院日数短縮効果が開腹、鏡視下手術のいずれでも認められ、医療費節減効果も認めたと報告している。一方では、肝切除術後の検討においても大建中湯による腸管通過時間の短縮効果が報告されている⁹。

3. 作用機序

これまでの基礎的研究により大建中湯のアセチルコリン分泌促進作用^{10,11}、モチリン分泌促進作用¹²、パニロイド受容体を介した作用¹³が解明され大建中湯の腸管運動亢進作用の機序が示された(図1)¹⁴。

一方、河野ら³は大建中湯を内服した患者からしばしばお腹が温くなるという経験談を聞くことに注目して、大建中湯の腸管血流改善作用について基礎実験を行った。ラットを全身麻酔下に開腹した後、盲腸内腔に薬液注入チューブから直接大建中湯を投与し、遠位大腸において腸管血流を非接触型レーザー組織血流計で腸管の血流を測定した。対照群と比較して大建中湯投与群では有意に腸管血流の増加が認められた。続いてこの機序について検討を行い、腸管粘膜に存在する感覚神経末端に合成・蓄積され強力な血管拡張作用を有する神経ペプチドの一種であるCGRP(calcitonin gene-related peptide, カルシトニン遺伝子関連ペプチド)が大建中湯の血流増加作用に関連していることを報告した³。さらに彼らは、大建中湯が腸管上皮細胞などの非神経細胞から産生される多機能性ペプチドであるadrenomedullin(ADM)も産生を促し、ADM

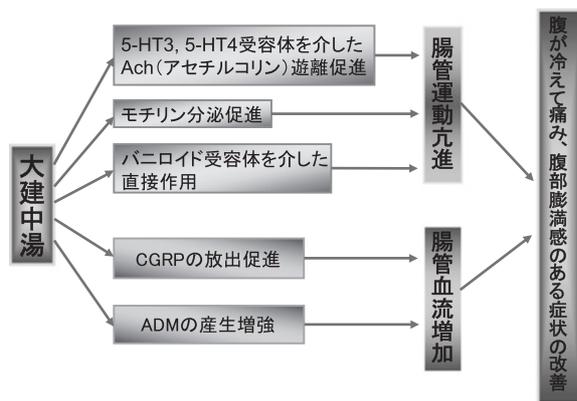


図2 大建中湯の作用機序 (文献 15, 16 より)

と CGRP の共通の受容体を介して腸管の血管拡張作用に関与していることを最近報告した¹⁵。このように大建中湯の術後イレウスの予防効果は腸管運動亢進作用と腸管血流増加作用の2つの作用が関与していることが明らかとなってきた (図2)^{15,16}。

まとめ

大建中湯の効果, 作用機序について最近の話題を含めて概説した。紙面の都合でその一部しか紹介できなかったが漢方のエビデンスは着実に構築されつつある。2009年に本邦において、結腸癌治癒切除が行われた症例を対象とした術後の腸管運動機能低下に伴う腹痛症状や腹部膨満感に対する大建中湯の効果を検討する目的で多施設共同、プラセボを用いた二重盲検法による治験が開始された。このような漢方療法にかかわる大規模で質の高い研究成果がエビデンスとなれば、漢方薬が正当な医療として世界中に認知され普及する日はそれほど遠くないと思われる。

文献

1. 北島政樹: 特集 消化器外科と漢方 特集にあたって. 臨外 2008; 63: 461-462.
 2. 布目慎勇, 佐々木博: 大建中湯および構成生薬の来

歴. 日東洋医誌 1999; 50: 413-437.
 3. 河野 透, 葛西眞一: 特集 消化器外科と漢方 漢方と消化管血流. 臨外 2008; 63: 463-471.
 4. 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; 30: 428-432.
 5. 壁島康郎, 高橋洋子, 亀山哲章, 戸泉 篤, 田村洋一郎, 影山隆久: 大腸癌手術症例における大建中湯を用いた術後リハビリテーションの検討. 日消外会誌 2005; 38: 592-597.
 6. Tokita Y, Satoh K, Sakaguchi M et al: The preventive effect of Daikenchuto on postoperative adhesion-induced intestinal obstruction in rats. Inflammopharmacology 2007; 15: 65-66.
 7. 永嶋裕司, 田中宣威, 古川清憲ほか: 大腸癌術後腸管麻痺に対する大建中湯 (TJ-100) の効果. Prog Med 1998; 18: 903-905.
 8. 今津嘉宏, 渡辺賢治: 特集 消化器外科と漢方 漢方の消化管手術における臨床成績. 臨外 2008; 63: 479-486.
 9. 石川義典, 水口義昭, 田尻 孝: 特集 消化器外科と漢方 肝臓手術と漢方. 臨外 2008; 63: 497-500.
 10. 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: 918-924.
 11. Satoh K, Hayakawa T, Kase Y et al: Mechanisms for contractile effect of Dai-kenchu-to in isolated guinea pig ileum. Dig Dis Sci 2001; 46: 250-256.
 12. Nagano T, Ito 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: 1131-1133.
 13. Satoh K, Hashimoto K, Hayakawa T et al: Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum. Jpn J Pharmacol 2001; 86: 32-37.
 14. 佐々木 巖: 解明されつつある大建中湯のメカニズム. MMJ 2006; 2 (付録): 10-13.
 15. 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: 837-840.
 16. 飯合恒夫, 谷 達夫, 丸山 聡, 畠山勝義: 特集 消化器外科と漢方 大腸手術と漢方. 臨外 2008; 63: 491-495.

(受付: 2010年1月20日)
 (受理: 2010年4月5日)