

## 1 漢方製剤の文献的な考察

加瀬 義夫・佐藤 和子・竹田 秀一・佐々木 博

株式会社ツムラ 研究開発本部

中央研究所 薬理研究部

### Literature for the Research of Kampo Medicine

Yoshio KASE, Kazuko SATOH, Shuichi TAKEDA and Hiroshi SASAKI

Pharmacology Research Dept., R&D Division, Tsumura & CO.

#### 要 旨

外科領域で繁用されている大建中湯を中心に基礎および臨床試験での研究成果について文献的考察を加える。また、上部消化管疾患を適用症とする六君子湯についても研究論文の一端を紹介する。

大建中湯は中国の古典である「金匱要略」を出典とし、山椒、乾姜、人参、膠飴(コウイ)より構成され、「腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの」を効能・効果としている。大建中湯は1990年代中頃より、外科手術後の合併症である術後腸管通過障害(イレウス)に対する新しい薬物療法として注目されてきた<sup>1, 2)</sup>。本処方方は開腹術後のイレウスの予防や再発防止を目的に使用され、その臨床成績に関しても国際誌に報告されるようになってきている。近年では、術後早期からの投与により早期経口摂取の再開を可能とするとの報告もあり、クリニカルパスにも本薬剤が導入され始めている。基礎研究に関しても、同時期より多くの研究成果が国内外の専門誌に掲載されている。大建中湯は腸管運動亢進作用を有し、その作用にはセロトニン受容体を介したコリン作動性神経系の活性化と知覚神経系の活性化の関与が示唆されている。これら基礎研究の進展により、大建中湯のイレウス改善効果と腸管運動亢進作用との関連が明確になってきている。

8種の生薬から構成される六君子湯は胃腸機能が低下して、食欲不振や心窩部の膨満感を訴える場合に適用される漢方製剤である。六君子湯の薬理作用として消化管運動亢進作用や胃粘膜保護作用などが報告されており、上腹部不定愁訴に有効とされている。基礎研究では、六君子湯が消化管運動賦活作用のみならず胃受容機能改善作用も有することが報告されており、新たな研究成果が蓄積されている。

この様に、1990年代から漢方製剤の有効性に関する基礎および臨床研究の集積が急速に進んでおり、今後の更なる研究が期待されているのである。

キーワード：大建中湯、イレウス、腸管運動、六君子湯、胃機能

Reprint requests to: Yoshio KASE  
Pharmacology Research Dept  
R&D Division Tsumura & CO  
3586 Yoshiwara Ami-machi,  
Inashikigun 300-1192 Japan

別刷請求先：〒300-1192 稲敷郡阿見町吉原 3586  
株式会社ツムラ 研究開発本部 中央研究所  
薬理研究部 加瀬 義夫

## 大建中湯の文献的考察

### 1. 大建中湯の基礎研究

1999年に、Hayakawaらは大建中湯がラットのタルク散布腸管癒着モデルや麻痺性イレウスモデルに有効であり、腸管運動不全の改善によりイレウスの発現を抑制することを報告している<sup>3)</sup>。Shibataらは大建中湯が無麻酔犬で上部消化管運動亢進作用を示し、その作用にはセロトニン-3受容体を介したコリン作動性神経系の活性化が関与するとしている<sup>4)</sup>。2001年には、Satohらが大建中湯のモルモット摘出腸管における収縮作用にはアセチルコリン遊離を介したコリン作動性神経系の活性化が関与すること、Jinらは無麻酔犬の下部消化管運動亢進作用はコリン作動性神経系の活性化に起因することを報告している<sup>5)6)</sup>。別の報告でSatohらは、大建中湯の腸管収縮にはアトロピン抵抗性の収縮反応が存在しており、この収縮反応はバニロイド受容体（知覚神経に関与）の活性化が関与することを突き止めている<sup>7)</sup>。この研究成果は、大建中湯の腸管収縮作用にはセロトニン受容体を介したコリン作動性神経系の活性化に加えて、腸管粘膜の知覚神経系の活性化が関与することを明らかにしたものである。便秘モデルに関する検討では、Nakamuraら（2001）がモルヒネ投与によるマウスの腸管輸送能低下に対する効果を、Satohら（2003）がクロルプロマジンで惹起されたマウスの腸管輸送能低下に対する改善作用を報告している<sup>8)9)</sup>。Murataら（2002）は大建中湯が用量依存的に麻酔ラットの腸管血流を増加させ、その作用にはCGRPが関与するとしている<sup>10)</sup>。この成績から、大建中湯は術後消化管運動不全だけでなく腹部の冷えとそれに伴う一般的な消化器症状にも有効である可能性が示唆された。

一方、Tulimatらはラットの摘出大腸を用いて大建中湯の腸管運動調整作用について示唆的な報告を行っている。すなわち、カルバコールにより惹起された大腸収縮が大建中湯の適用により用量依存的に抑制された、としている<sup>11)</sup>。この報告は腸管が過剰収縮を起こしている状態では大建中湯が抑制的に作用する可能性を示唆するものであ

る。我々もこの報告を裏付ける成績を報告しており、今後の研究課題と捉えている。

### 2. 大建中湯の臨床研究

大建中湯の適用による血中ホルモンレベルの変動に関する報告について検証する。Naganoら（1999）は24名の健常人に大建中湯7.5gを投与すると血漿中のモチリンレベルが上昇することを報告し、Satoら（2004）は5名の健常人に大建中湯7.5gを投与すると血漿中CGRPおよびSubstance Pのレベルが上昇することを報告している<sup>12)13)</sup>。これらの報告は、臨床における大建中湯の作用機序解明の一助となる報告であり、基礎研究の成果と対をなすものである。

次に、臨床での有効性に関する報告を紹介する。Itohら（2002）は24名の術後イレウス患者に1日15gの大建中湯を14日間投与し、再発予防効果が認められることを報告している<sup>14)</sup>。Ohyaら（2003）は小児の腸管通過障害46例に対して大建中湯を適用し、39例（85%）に有効であったことを報告している<sup>15)</sup>。大建中湯の臨床研究は2005年に至って更に充実してきている。Sakakibaraらは10名の患者（6名がパーキンソン病、4名がMSA）の便秘に対して大建中湯を1日15g、12週間投与して便秘改善効果を確認している<sup>16)</sup>。Suehiroらは66例の大腸切除患者の腹部症状改善効果を検討し、大建中湯7.5gの投与によりガスの消失時間や退院日数が有意に短縮されたことを報告している<sup>17)</sup>。Kaihoらは84例の肝切除患者の術後血中アンモニア濃度を測定し、比較薬として用いたラクツロースよりも優れた効果を発揮するとしている<sup>18)</sup>。この様に、大建中湯の研究は1990年代半ばの臨床使用での有効性を受けて基礎研究による作用機序解明が進展し、その成果を基に更に臨床研究が進むことで今日に至っているのである。

## 六君子湯の文献的考察

### 1. 六君子湯の基礎研究

Gosoら（1996）はラットのエタノール誘発胃

粘膜損傷に対して六君子湯が粘液分泌亢進作用を介して胃粘膜保護作用を発揮することを報告している<sup>19)</sup>。Arakawaら(1999)は六君子湯の胃粘膜保護作用は内因性の一酸化窒素を介する可能性を想定している<sup>20)</sup>。胃機能においては受容機能の重要性が認識されており、この機能の破綻が上腹部不定愁訴の病態の一因になる可能性が報告されている<sup>21)</sup>。Hayakawaら(1999)は胃の受容機能において重要な役割を果たしている胃適応性弛緩反応の低下を六君子湯が改善し、受容機能不全に有効である可能性を示唆している<sup>22)</sup>。Kidoら(2005)は六君子湯が一酸化窒素阻害剤で惹起された胃排出機能低下ラットの胃排出能を用量依存的に改善することを報告している<sup>23)</sup>。

## 2. 六君子湯の臨床研究

Tatsutaら(1993)は六君子湯が消化不良患者の胃排出能と腹部症状を顕著に改善することを報告している<sup>24)</sup>。2001年にNaitoらは健常人に六君子湯を投与すると血漿中のソマトスタチンやガストリンレベルが上昇することを明らかにしている<sup>25)</sup>。Yagiら(2004)は小児の消化管術後の消化管機能低下時において、六君子湯が胃の myoelectric activity の改善により胃機能を正常化させると報告している<sup>26)</sup>。基礎研究では六君子湯が消化管運動賦活作用だけでなく胃受容機能改善作用も有することが想定されており、臨床研究も進められている。

## おわりに

消化器疾患を適応症とする漢方薬として六君子湯と大建中湯を例に取って、基礎および臨床研究の成果を紹介した。紙面の関係で記載できなかった基礎データも多く、両処方の研究報告の一部を紹介した内容であるのご理解頂きたい。今回主に報告した大建中湯は過去10年間で急速に研究が進展しており、現在も多く研究者が研究を手がけている。新たな基礎および臨床報告が期待されており、我々もその一翼を担いたいと考えている。

## 引用文献

- 1) 杉山 貢: イレウス. 外科治療 69: 57-60, 1993.
- 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. 日消外会誌 28: 956-960 1995.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Jin XL, Shibata C, Naito H, Ueno T, Funayama Y, Fukushima K, Matsuno S and Sasaki I: Intraduodenal and intrajejunal administration of the herbal medicine, dai-kenchu-tou, stimulates small intestinal motility via cholinergic receptors in conscious dogs. Dig Dis Sci 46: 1171-1176, 2001.
- 7) Satoh K, Hashimoto K, Hayakawa T, Ishige A, Kaneko M, Ogihara S, Kurosawa S, Yakabi K and Nakamura T: Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum. Jpn J Pharmacol 86: 32-37, 2001.
- 8) Nakamura T, Sakai A, Isogami I, Noda K, Ueno K and Yano S: Abatement of morphine-induced slowing in gastrointestinal transit by Dai-kenchu-to, a traditional Japanese herbal medicine. Jpn J Pharmacol 88: 217-221, 2001.
- 9) Satoh K, Kase Y, Yuzurihara M, Mizoguchi K, Kurauchi K and Ishige A: Effect of Dai-kenchu-to (Da-Jian-Zhong-Tang) on the delayed

- intestinal propulsion induced by chlorpromazine in mice. *J Ethnopharmacol* 86: 37 - 44, 2003.
- 10) 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* 15; 70 (17) : 2061 - 2070, 2001.
  - 11) Tulimat MA, Ishiguchi T, Kurosawa S, Nakamura T and Takahashi T: The inhibitory effect of herbal medicine Dai - Kenchu - To (DKT) on the colonic motility in rats in vitro. *Am J Chin Med* 29: 111 - 118, 2001.
  - 12) 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.
  - 13) Sato Y, Katagiri F, Inoue S, Itoh H and Takeyama M: Dai - kenchu - to raises levels of calcitonin gene - related peptide and substance P in human plasma. *Biol Pharm Bull*. 27: 1875 - 1877, 2004.
  - 14) 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.
  - 15) Ohya T, Usui Y, Arie S, Iwai T and Susumu T: Effect of dai - kenchu - to on obstructive bowel disease in children. *Am J Chin Med* 31: 129 - 135, 2003.
  - 16) Sakakibara R, Odaka T, Lui Z, Uchiyama T, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Asahina M, Yamamoto T, Ito T and Hattori T: Dietary herb extract dai - kenchu - to ameliorates constipation in parkinsonian patients (Parkinson's disease and multiple system atrophy). *Mov Disord* 20: 261 - 262, 2005.
  - 17) Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y and Sugimachi K: The effect of the herbal medicines dai - kenchu - to and keishi - bukuryo - gan on bowel movement after colorectal surgery. *Hepatogastroenterology* 52: 97 - 100, 2005.
  - 18) Kaiho T, Tanaka T, Tsuchiya S, Yanagisawa S, Takeuchi O, Miura M, Saigusa N and Miyazaki M: Effect of the herbal medicine dai - kenchu - to for serum ammonia in hepatectomized patients. *Hepatogastroenterology* 52: 161 - 165, 2005.
  - 19) Goso Y, Ogata Y, Ishihara K and Hotta K: Effects of traditional herbal medicine on gastric mucin against ethanol - induced gastric injury in rats. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 113: 17 - 21, 1996.
  - 20) Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, Watanabe T, Tominaga K, Hayakawa T and Kuroki T: Gastroprotection by Liu - Jun - Zi - Tang (TJ - 43): possible mediation of nitric oxide but not prostaglandins or sulfhydryls. *Drugs Exp Clin Res* 25: 207 - 210, 1999.
  - 21) Desai KM, Sessa WC and Vane JR: Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food and fluid. *Nature* 351: 477 - 479, 1991.
  - 22) 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.
  - 23) 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 NG - nitro - L - arginine. *J Pharmacol Sci* 98: 161 - 167, 2005.
  - 24) Tatsuta M and Ishii H: Effect of treatment with Lui - Jun - Zi - Tang (TJ - 43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 7: 459 - 462, 1993.
  - 25) Naito T, Itoh H, Yasunaga F and Takeyama M: Rikkunshi - to raises levels of somatostatin and gastrin in human plasma. *Biol Pharm Bull* 24: 841 - 843, 2001.
  - 26) Yagi M, Homma S, Kubota M, Iinuma Y, Kanada S, Kinoshita Y, Ohtaki M, Yamazaki S and Murata H: The herbal medicine Rikkunshi - to stimulates and coordinates the gastric myoelectric activity in post - operative dyspeptic children after gastrointestinal surgery. *Pediatr Surg Int* 19: 760 -

765, 2004.

司会(窪田) ありがとうございます。加瀬さんにはオーバービューということでこれからのディスカッションの中でもわからないことを教えていただきたい

と思います。それでは続きまして第2席に移らせていただきたいと思います。「眩暈患者における東洋医学的診断治療」ということで耳鼻咽喉科の関先生お願いします。

## 2 めまい患者における東洋医学的診断・治療

関 聡

新潟大学耳鼻咽喉科学講座

### The Diagnosis and Treatment Using Japanese Traditional Medicine in Vertiginous Patients

Satoshi SEKI

*Department of Otolaryngology, Niigata University Faculty of Medicine*

#### Abstract

Japanese traditional medicine was applied to clarify the pathogenesis of vertiginous patients. It is suggested that psychogenic factor plays an important role in the occurrence of vertigo, multiple factors may contribute to the occurrence of vertigo, and vascular disorder is may be related to the occurrence of vertigo unknown origin using Ki-Ketsu-Sui. It is also speculated that Japanese traditional medical diagnosis will help us to understand the pathology of the chronic stage in vertigo by the examination of the relationship between Japanese traditional medical diagnosis and the examination of the equilibrium.

Moreover, we assumed that in some vertiginous patients, the sympathetic nervous function at rest can be predicted by Japanese traditional medical diagnosis of state, such as Yin and Yo.

**Key words:** Japanese traditional medical diagnosis, vertigo, examination of the equilibrium, sympathetic nerve function

#### はじめに

われわれはめまい患者に対して聴力検査、平衡機能検査、画像検査、血圧・血液検査等から病態を把握し治療を行っている。しかし近年、西洋医

学的治療に抵抗するめまい症例や平衡機能検査を含めた各種検査で異常のない症例が多くみられることもあり、東洋医学的手法を用いて診断、治療が行われる症例が増加している<sup>1)~6)</sup>。

本稿では、当教室で検討してきためまい患者に

Reprint requests to: Satoshi SEKI  
Department of Otolaryngology  
Niigata University Faculty of Medicine  
1-757 Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-757  
新潟大学耳鼻咽喉科学講座 関 聡