

尿失禁の患者さんに抗コリン剤を使っててもどうしても副作用が出て使いにくいという場合に併用して使う、抗コリン剤少量で牛車腎気丸も使うということは意味があるんじゃないかなと思って実際私もそのような使い方をしています。牛車腎気丸だけで尿失禁を止める力が

あるかといいますと多分無いと思います。

司会 (田中) ほかに何かありますでしょうか? それでは笹川先生どうもありがとうございました。続きまして「小児消化器外科領域における漢方治療と EBM」について八木先生お願いします。

## 5 小児消化器外科領域における漢方治療と EBM

八木 実

新潟大学大学院医歯学総合研究科

小児外科学分野

(主任: 窪田正幸教授)

### Herbal Medicine and its EBM in the Pediatric Gastrointestinal Surgery

Minoru YAGI

*Department of Pediatric Surgery,*

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences.*

*(Director: Prof. Masayuki KUBOTA)*

#### Abstract

The trend of clinical use of herbal medicine is discussed. Recently, some of these substances have been prescribed for children. However, it has only been 20 years since herbal medicine has been widely used in the field of pediatric surgery. Some of the principal herbal medicines used for daily treatment in pediatric surgery today are Rikkunshi - to for gastric motility disorders; Daikenchu - to for ileus and constipation; Inchinko - to for biliary atresia. The results of treatment using these medicines have been better with EBM than the results without any prescription.

**Key words:** herbal medicine, pediatric surgery, EBM, 漢方治療, 小児消化器外科

#### はじめに

昨今、小児消化器外科領域でも周術期管理の進歩により侵襲のある手術後も合併症もなく克服できるようになってきている。その一方で、長期生

存例における消化器に関する不定愁訴例も認められるようになってきている。そのため、日常診療において救命はもちろんのこと術後遠隔期の QOL の向上が課題である。消化器外科術後に関する愁訴の克服には内科治療がメインとなるが、

Reprint requests to: Minoru YAGI  
Department of Pediatric Surgery  
Kurume University School of Medicine  
67 Asahimachi,  
Kurume 830 - 0011 Japan

別刷請求先: 〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67  
久留米大学医学部外科学講座小児外科部門

八木 実

従来の西洋医学的な治療だけでは期待する作用のコントロールが容易でなかったり、断葉によって症状の再燃を認めたり、更に長期連用の副作用など、様々な問題が生じてくるのも現実である。これらに対し、漢方薬は術後の患者の置かれた状態に対し全身的に調節作用すると記載されている。即ち、漢方医学的には術後早期では虚証で陰の状態であり、この医原性の虚に対し術後の治癒力を底上げする意味でも補剤が有効であるといわれている。一般的に補剤とは体力を補う目的で使用される漢方処方箋の総称で朝鮮人参を主体とした生薬の組み合わせであるが、小児外科術後で用いる漢方製剤は補剤に限らず有効なものが少なからず存在する。本稿では、比較的頻用されている六君子湯、大建中湯、茵陳蒿湯、に焦点を絞ってそれらのEBMとともに概説したい。

### 六君子湯

六君子湯は漢方の古典「万病回春」に記載されている薬方（蒼朮4、人参4、半夏4、茯苓4、大棗2、陳皮2、甘草1、生姜0.5の割合で配合）を乾式エキス顆粒にした薬剤で、上部消化管機能や身体の活力低下、消化器での水分代謝障害を改善する目的で使用されている。成人領域における日常医療において、六君子湯は一般に慢性化した胃腸機能の低下症状（食欲不振、心窩部の抵抗・圧痛、心窩部の振水音、腹力低下、胃腸虚弱、易疲労感、全身倦怠感）を訴える患者に用いられる代表的な漢方処方箋である。臨床薬理試験によって胃排出能促進作用が確認されており、消化管の空腹期強収縮運動の発現周期を短縮させることが報告されている。更に、胃粘膜血流増加作用、胃粘液糖蛋白増加作用等、胃粘膜防御因子増強作用など多彩な薬理作用を有するといわれている。現在までの臨床試験において non-ulcer dyspepsia (NUD) に対する有効性が報告され、慢性胃炎などの不定の消化管愁訴を対象とした比較臨床試験で cisapride よりも高い改善効果を示したといわれている。食欲不振、胃部早期膨満感、胃部不快感、胃もたれなどの消化器症状は、成人に限らず小児でも

認めるところである。小児の場合では、食中早期膨満感など食事摂取量が少ない状態が続くと成長障害につながるものでより深刻である。主として成人で器質的疾患が除外されているにもかかわらず上腹部消化器症状が持続的に認められる状態を総称される概念を non-ulcer dyspepsia (NUD) といい、その背景には消化管運動異常などの機能異常が存在するものと考えられ、最近では functional dyspepsia (FD) と呼ばれている。FD の消化器症状は多彩であるが、食欲不振、食中早期膨満感、胃部不快感、胃もたれなどの消化器症状は、運動不全型 dysmotility-like dyspepsia の病型に分類される。この病態下では胃排出機能の有意な遅延が認められ、その治療法として消化管運動機能改善剤、いわゆる prokinetics が用いられている。この prokinetics の選択のひとつとして六君子湯が位置づけられるのだが、本剤は前述の薬理作用にあるように単に胃の排出能を高めるのはもちろんのこと、更に胃の適応性弛緩も改善するという他に類似を見ない特徴を有しているといわれている。これにより、胃のリザーバー機能が改善され食事早期の腹満感、いわゆる early satiety が改善すると考えられているわけである。これは本剤に胃の適応性弛緩に関与する nitric oxide の基質である L-アルギニンが含まれていることに関連するといわれている<sup>1)</sup>。原沢らは成人において上部消化管運動機能異常に起因する運動不全型の上腹部愁訴例に対し prokinetics として六君子湯の二重盲検群間比較法による多施設共同臨床試験を行い、有効かつ安全な漢方製剤であることを報告している<sup>2)</sup>。小児においては筆者らにより消化器外科術後遠隔期で器質的疾患が除外された上腹部不定愁訴例において六君子湯の有効性が胃電図により客観的に証明され報告されている。これによるツムラ六君子湯 (TJ-43) (0.2g/kg/day (分3)) 平均10ヶ月内服後、胃電図上、gastric myoelectric activity の乱れの改善（抗胃不整脈効果）のみならずパワー比値の上昇（収縮力増強）が認められている<sup>3)</sup>。これにより六君子湯には小児消化器外科術後 dyspepsia 症例においてその胃運動をリズムのみならず収縮力の面からも改善させる作用

を有していることが判明し EBM を確認しえた。筆者らの経験では、消化器手術とは関係ない dyspepsia 症状を呈する小児例に対しても六君子湯を投与することがあるが、多くの例で内服開始後 2-4 週以内に食欲が改善され early satiety, 食後のもたれ, 上腹部膨満感がなくなり, 徐々に体重増加を認めるようになっていく。その際, 効果があり六君子湯を継続していくかの是非は投与開始後, 1 ヶ月から 1 ヶ月半の時点で食事摂取量や体重の増加を目安に判断している。効果を認めた例での内服継続期間は最低, 半年から 1 年を目安にしている。内服中止後も食事摂取量の低下や体重増加減少が中止直後から認めることはほとんどない。一方で, 長期内服後の症状改善学童期症例に対し断薬後も母親に患児の疲労度が強いときに屯用として内服するよう指導しておき, 食欲低下を軽減している症例も経験している。

FD とは別に小児では胃食道逆流症を認めることも少なくない。我々の検討では, 胃食道逆流症症例において胃電図上, gastric myoelectric activity の異常を認めた<sup>4)</sup>。この病態に対し, H<sub>2</sub> ブロッカーのファモチジン (0.8mg/kg/day (分 2)) とツムラ六君子湯 (0.2g/kg/day (分 3)) の併用で臨床症状の消失と gastric myoelectric activity の改善を認めている。この結果よりファモチジン+六君子湯療法は gastric myoelectric activity の活動性や協調性の改善に関与している可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。また, 成人における胃食道逆流症で六君子湯単独で胸焼けに有効であったという報告もあり<sup>5)</sup>, 軽度の胃食道逆流症では六君子湯単独でも治療可能な場合があることを示唆している。いずれにせよ, 胃食道逆流症では胃液が食道に逆流し発症することより胃の貯留能の程度も胃食道逆流症の発症に多大な関与をしていると考えられ, 胃排出能を高め, 胃適応性弛緩を増強する六君子湯の有用性が示唆される。

### 大建中湯

「金匱要略」を出典とする大建中湯は山椒 2, 乾姜 5, 人参 3 の割合で配合され, これに膠飴が加

わった生薬で, その適応となる病態は自他覚的に冷え, 腸管循環不全のために腸管の運動能や機能が低下していたり, 逆に一部が異常に亢進している場合であり, 本剤には腸管蠕動の調節作用を有する。成人外科で術後イレウス症例を中心に報告が散見されるが, 小児外科領域でも本剤の術後の癒着性イレウスや術後早期の蠕動不全症例に対する有用性が報告されるようになってきている<sup>6)7)</sup>。特に, 術後イレウスに対する保存的治療でイレウス管からの本剤の注入投与が有効である<sup>7)</sup>。通常投与量は概ねツムラ大建中湯 (TJ-100) 0.3g/kg/day (分 3) で, 0.6g/kg/day (分 3) まで適宜増量することもある。山椒, 乾姜は一種の温性刺激を有し弛緩した組織に活力を与え緊張させる効果があり, 人参は胃腸を強化し消化吸収を高め, 膠飴は急性の症状を緩和させ滋養効果があるという。本剤投与によりイレウス軽快後も再発防止目的で投与されるのが一般的である。しかし, その投与中止に対する非侵襲的で簡便な腸管運動に関する客観的指標がないのも事実であり, 長期間投与になりがちである。これは本剤に重篤な副作用の報告がほとんど認められないことや服薬コンプライアンスが比較的良好である特徴を有することがその要因と考えられる。われわれの経験からして服薬開始後 6 ヶ月から 1 年イレウス症状が認められなければ中止ないし投与回数, 投与量を漸減してよいと考えている。

### 茵陳蒿湯

「傷寒論」や「金匱要略」に記述のある茵陳蒿湯は茵陳蒿 4, 山梔子 3, 大黄 1 の割合で配合された方剤で, 茵陳蒿および山梔子には消炎利尿作用と減黄作用があり, 大黄には緩下作用, 消炎作用があるといわれる。総合的に本剤は薬理学的上, 胆汁分泌促進作用や Oddi 括約筋弛緩に由来する胆汁排出促進作用を有することが知られている。原発性胆汁性肝硬変症例で in vitro で炎症反応促進に関与する INF- $\gamma$  の産生抑制能を認めたという報告のほか, 胆道閉鎖症の術後黄疸遷延例, 黄疸再燃例, 肝機能障害例に対し, 副作用が少なく

利胆効果の高い薬剤として茵陳蒿湯が報告されており、最近ではそのEBMも認められるようになってきている<sup>8)-10)</sup>。我々の施設での経験で、胆道閉鎖症術後減黄症例に術後2-4年間ツムラ茵陳蒿湯(TJ-135)を0.15g/kg/day(分3)投与したところ投薬による副作用は認めず血清GOT,GPT, $\gamma$ -GTP,ヒアルロン酸値の改善を認めたが、非投与例では血清GOT, GPTの経時的改善を認めた例でも血清 $\gamma$ -GTP,ヒアルロン酸値は経時的改善は認められなかった。このことより、茵陳蒿湯に肝庇護作用と抗肝線維化作用を有することが確認された<sup>9)</sup>。本剤の使用にあたって、胆汁流出が極めて少ない、或いは少ないことが予想される症例では本剤を構成する山梔子に含まれる色素により便が黄色に着色されることを念頭に入れるべきで、単純に便が黄色くなったので胆汁が出ていると短絡的に判断すべきではなくシュミット試験や通常の肝機能検査を併用し判断すべきである。一方、我々の経験では経過良好例においては肝機能がほぼ正常化した時点で漸減ないし中止してゆくことにし、有黄疸例やGOT, GPT,  $\gamma$ -GTP,ヒアルロン酸値の高値例では投与を継続している。

### おわりに

小児領域でも漢方治療は確実にEBMをもって治療の選択肢に入ってきている。昨今の患者さんを中心とした医療の流れの中で、病院も医師も治療法も患者さんや、その家族の方々から選択される時代になってきており、個々の患者さんに即したテーラーメイド医療のひとつとして漢方治療は21世紀の医療の重要な柱の一つとなると思われる。今回は小児消化器外科領域でテーラーメイド医療の選択肢となりうる六君子湯、大建中湯、茵陳蒿湯についてEBMを含め使用の実際を概説した。

### 文 献

- 1) Hayakawa T, Arakawa T, Kase Y, Akiyama S, Ishige A, Takeda S, Sasaki H, Uno H, Fukuda T, Higuchi K and Kobayashi K: Lin - Jun - Tang, a kampo medicine, promotes adaptive relaxation in isolated guinea pig stomachs. *Drug Exp Clin Res* 25: 211 - 218, 1999.
- 2) 原沢 茂, 三好秋馬, 三輪 剛, 正宗 研, 松尾裕, 森 治樹, 中沢三郎, 須山哲次, 早川 晃, 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.
- 3) 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. *Pediatric Surgery International* 19: 760 - 765, 2004.
- 4) 八木 実, 本間信治, 窪田正幸, 大滝雅博: GERと漢方—EGG法による検討. *小児外科* 37: 284 - 290, 2005.
- 5) Tatsuta M and Ishii 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.
- 6) 杉山 貢: 術後癒着性イレウスに対する TJ-100 大建中湯の効果—多施設による検討—. *Prog in Med* 13: 2901 - 2907, 1993.
- 7) 黒崎伸子, 芦塚修一, 大島雅之, 綾部公懿: 小児術後癒着性イレウスに対する大建中湯の使用経験. *Prog in Med* 16: 1180 - 1184, 1996.
- 8) Yamashiki M, Nishimura A, Takase K, Nakano T and Kosaka Y: Effects of the Japanese herbal medicine "Inchinko - to" (TJ - 135) on in vitro INF -  $\gamma$  production of peripheral blood mononuclear cells. *Gut* 35 (S): A49, 1994.
- 9) Iinuma Y, Kubota M, Yagi M, Kanada S, Yamazaki S and Kinoshita Y: Effects of the herbal medicine Inchinko - to on the liver function in post-operative patients with biliary atresia - A pilot study. *Journal of Pediatric Surgery* 38: 1607 - 1611, 2003.

1) Hayakawa T, Arakawa T, Kase Y, Akiyama S,

10) 宮野 武, 千葉庸夫, 八木 実, 村松俊範, 大谷俊樹: 小児外科領域の漢方治療. 漢方医学 26: 52-61, 2002.

**司会 (田中)** 八木先生ありがとうございました. どうぞフロアの方から何かご質問ございますか? どうぞ.

**金田** 長岡赤十字病院の小児外科の金田ですけども, いつもお世話になっております. 六君子湯の効果を実際に示していただいた食道閉鎖の2例と胆道閉鎖の1例なんですけども, 少し漢方薬とは離れますが, その症例が実際に胃の動きが悪くなってしまった原因というのはどのようなお考えですか?

**八木** 食道閉鎖症の場合は胃の壁内神経支配に関する異常がもともとあった可能性も否定できないと思うのですが, 食道閉鎖の症例での迷走神経の分布異常と根治術後の食道及び胃運動のコンビネーションが悪くなっているのかもしれませんが, 胆道閉鎖症に関してはおそらく肝の線維化等が進んでいくことによって, 胃の壁内の神経構造等がDMでgastro newropathyになっていくと同様に変化を起こしていくのではないかと推察していますけど実際生検で確認したわけではありません.

**金田** やはり基本は胃のコントローラーというか, 十二指腸ではなく胃が一番中心となってコントロールしているのですか?

**八木** 十二指腸にもペースメーカーはありますが, 胃には胃なりの基本的な電気活動が存在し, そのリズムと収縮力とのバランスが大切であると考えています.

**司会 (田中)** 他に何かご質問ございますか? それでは先生, 子供というのは大人より漢方に感受性があるのですか? それと大人と子供の漢方製剤に対する効き方とか差があるんですか? そのようなことを感じられたことがございますでしょうか?

**八木** もう成人の消化器外科をやらなくなって10年以上たっていますので確信はありませんが, 同じような薬を使ったときに効き方に差が本当にあるかどうかというのははっきりとした有意差として自分では感じていません. ただ虚証の子, 痩せている子ばかりを術後の患者さんとして診ておりますので, 飲ました後効き方というのは即効といえますか, 1週間とか2週間の間で変化が出てくる印象です. 特に便に関する即効性に関しては数日で変わってくる場合があります. ということで, 漢方薬というのは結構, 体に優しいとかいわれますけども, 効くときはすんなりすぐ効いてくる, まして急性胃腸炎に効くような五苓散といったような薬では, 嘔吐し

て飲めないようなとき注腸するだけで一時間後には飲水が可能になる場合もあり魅力的であると自分では感じております.

**司会 (窪田)** いつも使っていて思うのは, よく効くのだけがいつ止めたらいいいのかというのがありますよね. 小児の場合は経験的に3ヶ月とか半年ぐらい使って経過を診るというのが多いと思いますが, 学術の方からして漢方というのは非常によく効果がありますが一体いつ止め時を持ってくるかというのは何かありますでしょうか?

**加瀬** ツムラの加瀬でございます. 私は研究所の方ではありますけど一般論で言えばおそらく一ヶ月とかその程度の範囲である程度飲んでみて手ごたえがあればある程度続けるという考え方が正しいと思っています. あと維持療法をどうするかというのが, 私たちは正直言ってその辺の専門家でないのでもわかりませんが, 反応という観点から一ヶ月ぐらいを目安にしているのではないかと, そこで効果が出てくればということで, その辺が一つの判断材料になってくるのではないかと思います.

**司会 (窪田)** 八木先生, 止め時はどうしていますか?

**八木** いつも議論になるんですけど, 大建中湯においては術後のイレウスみたいな方にはコントロールがついていれば半年程度で切っていいんじゃないかなと個人的には考えております. 六君子湯に関していえば強壯滋養的な側面を持っていますので, 一度飲ませて効いた場合は僕の場合は最低1~2年は飲ませるようにしています. それでよくなった場合は本当に飛行機が離陸したように断薬によって元の悪い状態に戻るようなことが無いのが漢方薬の特徴と考えています.

**司会 (田中)** 他にございませんか?

**新田** 市民病院の小児外科の新田ですが, 僕自身, 3種類の漢方しか使ってないのですが, なかなかちっちゃい子供, 特に赤ちゃんはあまり飲まないです. 子供にうまく飲ませる工夫などがありましたら教えてください.

**八木** 服薬コンプライアンスというのは非常に大事でして特に子供の場合大事だと思います. それが茵陳蒿湯のように健康な人間がなめるととても苦い薬でも, 黄疸があって体調が悪いような子だと自分から飲むようになります. ところが便秘程度のお子さんですと大建中湯の成分として山椒 (Japanese pepper) が入ってるわけで, 口にピリピリ感があり服薬コンプライアンスが若干, 悪くて, 水に溶いてヨーグルトに混ぜて内服させて

いるようなときもありますし、内服できないことも時にあります。六君子湯に関しては非常に口当たりがよくて甘いので嫌がる子は殆どおりません。

須永 先ほどの赤ちゃんや子供が飲まないといったときに色んな工夫があるのでしょけども、やはりお母さんが飲ませようと思うか思わないかがポイントかなというのが一つと、先ほど話がありましたが大人が飲んでこんなのが良く飲めるなと思うようなのを本当にち

ゃんと飲むんですね。良くなるとペッと吐き出すぐらいになりますが、ということでお母さんがいかに飲ませるかということがポイントかと思います。

司会(田中) それでは八木先生どうもありがとうございました。それでは最後に『自己免疫異常を伴った症例に対する柴苓湯療法の有効性に関する検討』を高桑先生お願いします。

## 6 自己免疫異常を伴った不育症症例に対する柴苓湯療法の有効性に関する検討

高桑 好一・横尾 朋和・大木 泉・能仲 太郎  
石井 桂介・菊池 朗・田中 憲一  
新潟大学大学院医歯学総合研究科(産婦人科)

田村 正毅  
新潟市民病院産婦人科

### Studies on the Efficacy of Japanese Modified Chinese Herbal Medicine, Sairei - to to Patients with Infertility Positive for Antiphospholipid Antibodies

Koichi TAKAKUWA, Tomokazu YOKOO, Izumi OOKI, Taro NONAKA  
Keisuke ISHII, Akira KIKUCHI and Kenichi TANAKA

*Department of Obstetrics and Gynecology,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science*

Masaki TAMURA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata Municipal Hospital*

キーワード：抗リン脂質抗体，不育症，柴苓湯，低用量アスピリン，副腎皮質ステロイドホルモン

Reprint requests to: Koichi TAKAKUWA  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Niigata University Graduate School of  
Medical and Dental Science  
1-757 Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科(産科婦人科)  
高桑好一