半夏厚朴湯の使用目標とその臨床効果との 関連について

——機能性ディスペプシア患者における検討——

及川 哲郎^a 伊藤 剛^a 星野 卓之^{ab}
早崎 知幸^a 高橋 裕子^a 八代 忍^{ab}
五野由佳理^a 小田口 浩^a 花輪 壽彦^{ab}

a 北里大学東洋医学総合研究所, 東京, 〒108-8642 港区白金5-9-1

b 北里大学大学院医療系研究科, 神奈川, 〒228-8555 相模原市北里1-15-1

Efficacy of Hangekobokuto on Patients with Functional Dyspepsia, with Special Reference to its Clinical Indication and Gastrointestinal Function

Tetsuro OIKAWA^a Go ITO^a Takayuki HOSHINO^{ab}
Tomoyuki HAYASAKI^a Yuko TAKAHASHI^a Shinobu YASHIRO^{ab}
Yukari GONO^a Hiroshi ODAGUCHI^a Toshihiko HANAWA^{ab}

a Oriental Medicine Research Center, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan

b Doctoral Program of Medical Science, Kitasato University Graduate School, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara-city, Kanagawa 228-8555, Japan

Abstract

We have limited evidence as to the clinical indications for Kampo medicines, especially as they relate to gastrointestinal function. Thus, we investigated the efficacy of the Kampo medicine hangekobokuto (HKT) on patients with functional dyspepsia (FD), with special reference to its clinical indications for gastrointestinal function, including gastric emptying and bowel gas volume.

Gastric emptying rate (GER) in FD patients was significantly facilitated by HKT. HKT also improved the gastrointestinal symptoms of the patients. Among these, patients who had *inchuusharen* (咽中炙癰), or a symptom of globus sensation, and a representative indication for HKT, showed significant improvement of both their GER and gastrointestinal symptoms compared with patients who did not have *inchuusharen*. As for bowel gas, the bowel gas volume calculated from a plain abdominal radiogram (gas volume score, GVS) in FD patients decreased significantly, after administration of HKT. Patients who had *fukuman* (腹満), or a feeling that one's stomach is full or bloated, and another representative indication for HKT, showed significant decrease of their GVS to normal levels, compared with patients who did not present with *fukuman*.

These results suggest that the presence of clinical indications, such as *inchuusharen* or *fukuman*, are strongly related to HKT efficacy in patients with FD, and that these are useful, scientifically validated markers for the efficient use of HKT.

Key words : Hangekobokuto, clinical indication, globus, abdominal bloating, functional dyspepsia, gastric emptying, bowel gas

要旨

漢方薬を運用する際の臨床的な使用目標の科学的妥当性に関し、消化管機能との関連において記述した報告はほとんどない。我々は以前より、半夏厚朴湯が機能性ディスペプシア (functional dyspepsia=FD) 患者の消化管機能に影響を及ぼし、消化器症状を改善させることを報告してきたが、今回半夏厚朴湯の使用目標の有無と消化管機能、消化器症状の関連について検討した。

FD 患者における胃排出能は、半夏厚朴湯服用により増加した。このうち、半夏厚朴湯の代表的な使用目標である「咽中炙癰」を有する症例では、「咽中炙癰」のない症例に比べて、胃排出能の有意な増加と消化器症状の有意な

改善が認められた。一方腸管ガスについて、腹部単純レントゲン写真から算出した指標 gas volume score (GVS) は、FD 患者において半夏厚朴湯服用により減少した。このうち、半夏厚朴湯の使用目標のひとつである「腹満」を有する症例においては、「腹満」を認めない症例に比較して GVS の減少が顕著であった。

これらの結果から、FD 患者における半夏厚朴湯の臨床効果は、「咽中炙癰」や「腹満」といった伝統的に用いられてきた半夏厚朴湯の使用目標の有無と密接に関連すること、またこれらが科学的妥当性に裏付けられた、漢方処方運用における有用な使用目標である可能性が示唆された。

キーワード：半夏厚朴湯、使用目標、咽中炙癰、腹満、Functional dyspepsia、胃排出能、腸管ガス

緒言

日常頻用される漢方薬の多くは、消化管への作用を持つと考えられている。最近になり、機能性ディスペプシア (functional dyspepsia=FD) に対する六君子湯¹⁾²⁾や腸閉塞に対する大建中湯³⁾、便秘に対する大黃甘草湯⁴⁾⁵⁾、過敏性腸症候群に対する桂枝加芍薬湯⁶⁾などは比較試験でも臨床効果が証明され、その作用メカニズムについても比較的解明されてきている。しかしこうした一部の方剤を除いては、まだ得られている知見は少ない。特に、漢方医学的所見や使用目標と関連づけたかたちで、その効果を検討した報告は極めて少ない。

半夏厚朴湯は金匱要略に「婦人咽中炙癰有るが如きは、半夏厚朴湯之を主る」⁷⁾と記載されることから、耳鼻科領域の咽喉頭異常感症によく用いられる他、気剤として不安神経症などの患者に頻用されてきた。しかし実際の臨床では、悪心、嘔吐、腹部膨満感といった消化管症状にも広く応用されている⁸⁾。また、痰飲をさばくために茯苓飲合半夏厚朴湯というかたちでも頻用されるし、妊娠悪阻によく用いられる小半夏加茯苓湯は、半夏厚朴湯の骨格部分ともいえる処方である。こうした背景から、これまで我々は胃もたれなどのいわゆる運動不全症状を訴える FD 患者における半夏厚朴湯の効果を、その消化管機能に及ぼす影響を中心に検討してきた。その結果、半夏厚朴湯が臨床症状を改善させるのみならず、胃排出能を改善させ⁹⁾、腸管ガス量を減少させること¹⁰⁾を見いだした。

そこで今回我々は、半夏厚朴湯の臨床症状や胃排出能、腸管ガス量と、半夏厚朴湯の使用目標と考えられている咽中炙癰、腹満の有無とどのような関連があるのか、検討を行った。

方法

1. 対象

ローマⅢ基準¹¹⁾の食後腹部不快症候群に合致する

FD 患者、延べ30名 (男性12名、女性18名、平均年齢54.5歳) を対象とした。患者には十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得た。また、プロトコルは北里研究所 (現北里大学) 東洋医学総合研究所倫理委員会の承認を得た。被験者に、半夏厚朴湯エキス (ツムラ、7.5グラム/日) を食前分3で2週間服用させ、その前後における消化器症状や検査結果の推移を検討した。

2. 漢方所見について

当研究所漢方外来で使用している問診票のうち、「のどがつかえる」「痰 (が絡む)」に症状があると答えたものを咽中炙癰ありとした。あるいは患者が、「飲み込む時に違和感がある」など咽中炙癰と考えられる訴えをした場合もこれに含めた。

腹満については同様に、当研究所漢方外来で使用している問診票のうち、「腹が張る」に症状があると答えたものを腹満ありとした。このほか腹診所見上、明らかな鼓音を認める場合も腹満ありとして扱った。

3. 胃排出能検査

Fujimura ら¹²⁾、Kusunoki ら¹³⁾の方法に準じ、体外式超音波を用いた胃排出能検査を行った。すなわち早朝空腹時、被験者に座位でコンソメスープ400ml を服用させたのち、服用1分後と服用15分後の胃幽門部横断面積を超音波診断装置にて計測、下記の式により胃排出能を算出した。

$$\text{胃排出能} = \frac{\text{服用1分後の幽門部横断面積} - \text{服用15分後の幽門部横断面積}}{\text{服用1分後の幽門部横断面積}} \times 100(\%)$$

4. 腸管ガス量の定量化

Koide ら¹⁴⁾の方法に従い、腹部レントゲン上の腸管ガスを定量化 (gas volume score=GVS) した。す

図1 咽中炙癰の有無と胃排出能の変化

図2 咽中炙癰の有無と消化器症状の変化

なわち、早朝空腹時に仰臥位で撮影した腹部単純レントゲン像を画像解析ソフト Scion Image beta 上で処理し、横隔膜上縁、左右の肋骨弓外側縁、恥骨結合上縁で境される面積を分母、腸管ガス（胃泡は除く）の総面積を分子として、下記の式により GVS を算出した。

$$GVS = \frac{\text{腸管ガスに相当する部位の合計ピクセル数}}{\text{規定された腹部全体のピクセル数}}$$

5. 消化器症状の評価

機能性消化管疾患によく用いられる QOL 尺度である GSRSS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale)¹⁵⁾ を用いて総点数を算出し、半夏厚朴湯エキス服用前後における消化器症状の推移につき検討した。

6. 統計について

データは平均値±標準誤差で示した。2 群間の前後比較は Wilcoxon 順位和検定を行い、p 値 0.05 未

満をもって有意差ありとした。

結果

1. 咽中炙癰の有無と、胃排出能を中心とした半夏厚朴湯の効果

FD 患者 19 名（男性 7 名、女性 12 名、平均年齢 53.3 歳）について検討した。超音波法による胃排出能の平均値は、半夏厚朴湯エキス投与前 35.2 (±4.3) %であったが、半夏厚朴湯エキスを 2 週間投与後 52.8 (±5.1) %へと有意に増加した (図 1-a)。この 19 名のうち、咽中炙癰を有する患者 5 名と有しない患者 14 名を比較すると、咽中炙癰を有する患者での胃排出能平均値は、19.9 (±3.2) %から 57.9 (±11.8) %へと増加し統計上も有意差を認めたのに対し、咽中炙癰を有しない患者では 40.7 (±4.9) %から 51.0 (±5.7) %へと改善したものの、統計上の有意差は認めなかった (図 1-b, 1-c)。

FD 患者の消化器症状は GSRSS において、全体では半夏厚朴湯エキス投与前の 2.38 (±0.18) に比較

図3 腹満の有無とGVSの変化

図4 腹満の有無と消化器症状の変化

し、投与後は $2.10 (\pm 0.15)$ と有意に改善した(図2-a)。このうち咽中炙癰の有無で検討すると、咽中炙癰を有する患者で $2.28 (\pm 0.19)$ から $1.82 (\pm 0.06)$ へと改善し、統計上も有意差を認めたのに対し、咽中炙癰を有しない患者では $2.42 (\pm 0.24)$ から $2.20 (\pm 0.19)$ へと改善したものの、統計上の有意差は得られなかった。(図2-b, 2-c)。

2. 腹満の有無と、腸管ガス量を中心とした半夏厚朴湯の効果

FD患者19名(男性6名, 女性13名, 平均年齢50.2歳)について検討した。FD患者においてGVSの平均値は、半夏厚朴湯エキス服用後 $0.050 (\pm 0.006)$ から $0.027 (\pm 0.004)$ へと有意に低下した(図3-a)。この19名のうち、腹満を有する患者10名と有しない患者9名において検討したところ、腹満を有する患者においては服用前と比較して、服用後のGVSが $0.047 (\pm 0.006)$ から $0.020 (\pm 0.005)$ へと有意に低下した。一方、腹満を有しない患者において

は $0.052 (\pm 0.010)$ から $0.036 (\pm 0.008)$ へとGVSは減少したが、統計上は有意差を認めなかった(図3-b, 3-c)。

FD患者の消化器症状はGSRSにおいて、被験者全体では半夏厚朴湯エキス投与前 $2.44 (\pm 0.15)$ に比較し、投与後 $2.10 (\pm 0.12)$ は改善した(図4-a)。このうち腹満の有無で検討すると、腹満を有する患者において $2.64 (\pm 0.18)$ から $2.22 (\pm 0.17)$ へと改善し、腹満を有しない患者での改善($2.22 (\pm 0.22) \rightarrow 1.97 (\pm 0.17)$)に比べ、統計学的有意差はないものの服用後の消化器症状がより改善する傾向を示した(図4-b, 4-c)。

考察

漢方薬の臨床的な使用目標の科学的妥当性をどのように考え、また裏付けていったらよいかは、現代医学と漢方医学の双方を学んだものにとっては、常に悩みであり課題としてたちはだかる問題である。消化器領域においては原澤ら¹⁾が、六君子湯の臨床

効果を評価するサブ解析の項目として腹壁緊張の低下や腹部振水音、胃レントゲンにおける下垂傾向など、漢方医学的な六君子湯の使用目標に近い所見を取り入れ、こうした所見を有するものに六君子湯の有効性が高いと結論している。この領域では、これが漢方薬の使用目標を唯一扱った重要な論文と思われる。しかしこの論文を含め、漢方薬の効果判定については自覚症状の変化によるものがほとんどであり、一歩進めて漢方薬服用後の消化管機能にどのような変化があるかという観点から検討、言及しているものはない。今回は、漢方薬の使用目標の妥当性を解明する試みのひとつとして、FD という同一疾患の患者に対して、半夏厚朴湯という同一処方を投与した際の治療効果を、消化管機能検査や有用性が確認された QOL 尺度など出来るだけ客観的な指標を用いて判定し、半夏厚朴湯の使用目標の有無によってその治療効果に差異があるのかを検証した。半夏厚朴湯の使用目標として、今回は金匱要略の記載以来もっとも代表的な「咽中炙臍」と、ガス貯留など消化管機能とも関連が深いと思われる「腹満」の2つを選択した。

胃排出能は FD 患者で低下していることが報告されている¹⁶⁾。我々も同様の報告をするともに、半夏厚朴湯が胃排出能低下を改善させることを見出している⁹⁾。今回の検討では、咽中炙臍を有する症例では、有しない症例に比べ胃排出能改善効果が高く、消化器症状の改善も顕著であることが新たに分かった。半夏厚朴湯が胃排出能を改善すること自体は、半夏、蘇葉などに腸管運動促進作用がある^{17)~19)}ことや、胃排出能促進の報告²⁰⁾がある六君子湯と構成生薬が類似していることなどからもうなずけるものであるが、咽中炙臍を有する症例でその効果が高いのはなぜであろうか。FD はひとつの疾患単位となつてはいるものの、現時点ではさまざまな病態生理を包含した疾患と考えられており、胃排出能以外にも内臓知覚過敏や、適応性弛緩の異常、ストレスや社会心理的要因の関与があげられている¹¹⁾。咽中炙臍は、西洋医学的にはヒステリー球と呼ばれる症状に近く、一般的には自律神経機能の失調を示すと考えられる。FD の症状には抗精神薬が用いられる²¹⁾ことも少なくない現状を考えると、厚朴など抗不安効果をもつ生薬を含む半夏厚朴湯が、自律神経機能を改善させ不安やストレスの緩和に働くことで、

消化管運動や消化器症状のさらなる改善に寄与しているものと考えた。半夏厚朴湯が自律神経バランスを改善させることは、すでに若杉らも報告している²²⁾。すなわち半夏厚朴湯が、FD 患者の消化管運動の促進と自律神経機能の改善という、複数の病態生理に同時に作用していると考えるのが妥当ではないかと思われた。

腹満については、漢方医学の概念では自他覚的な腹部膨満、すなわち腹が張るという自覚症状と、ガス貯留による腹部の鼓音などの他覚的な所見を包含している、西洋医学的にはややあいまいなものと考えられる。逆に言えば、腹満の病態生理の少なくとも一部は、腹部レントゲンなど画像的に捉え評価することが可能なのではないかと考えた。今回の検討では、腹満を有する症例では有しない症例に比べ半夏厚朴湯服用後の GVS 減少効果が大きいことが判明した。腹満を有する症例で GVS 減少効果が大きい理由は何故か。FD 患者は、不安や自律神経機能の失調を呈するケースが多い。その結果吞気症の傾向となり、嚥下した空気が腸管に貯留し腹満を呈するものと推察される。半夏厚朴湯には、動物実験レベルでは腸管運動促進作用が示されているので、上部と同様下部消化管運動促進効果を有し、腸管ガス排出（すなわち腸管ガス減少）に働く可能性があり、現在この点についてわれわれも検討を進めている。ただし、腸管ガス量減少を説明できる要因はそれだけではなく、不安などを抑えて吞気症になるのを防ぎ、空気の嚥下量を減少させることも大きな理由ではないかと考えられる。半夏厚朴湯が嚥下機能を改善させるとする報告もある²³⁾²⁴⁾。したがって下部消化管機能に関しても、FD の惹起する複数の病態生理に半夏厚朴湯が作用していることが推定された。西洋医学的には自覚的腹満は bloating、他覚的腹部膨満は abdominal distention と比較的是っきり表現が分かれている。今回の検討では漢方医学の概念に従い、腹満の自覚症状と他覚所見を分けなかったが、今後はそれぞれを個別に解析して両者の差異を検証することなどを通して、さらに精度の高い研究を目指したい。

結論

半夏厚朴湯は、FD 患者の上部、及び下部消化管機能に影響を及ぼし消化器症状を改善させる、消化管運動促進薬として作用する可能性が示唆された。

またその作用は、咽中炙癰や腹満といった半夏厚朴湯の使用目標に従って用いることで、より強まると考えられた。古人が積み重ねてきた経験知である半夏厚朴湯の使用目標は、少なくとも消化管機能の観点からは一定の科学的妥当性に裏付けられ、半夏厚朴湯を処方するうえで有用であると思われた。

文献

- 1) 原澤茂, 三好秋馬, 三輪剛ほか: 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)
- 2) 三好秋馬, 谷内昭, 正宗研ほか: 慢性胃炎などの不定の消化器愁訴に対する TJ-43ツムラ六君子湯の臨床評価～Cisapride を対照薬とした多施設比較試験, Prog. Med., **11**, 1605-1631 (1991)
- 3) 高添正和, 山内浩: クロウン病の腸閉塞症状に対する内科的治療の試み: 大建中湯の有用性, 難治性炎症性腸管障害調査研究班平成9年度研究報告書, 137-141 (1998)
- 4) 三好秋馬, 正宗研, 福富久之ほか: ツムラ大黃甘草湯エキス顆粒 (医療用) (TJ-84) の二重盲検法による便秘症に対する臨床効果, 消化器科, **18**, 299-312 (1994)
- 5) 三好秋馬, 正宗研, 福富久之ほか: 新たな判定基準によるツムラ大黃甘草湯エキス顆粒 (医療用) (TJ-84) の便秘症に対する臨床効果, 消化器科, **22**, 314-328 (1996)
- 6) 佐々木大輔, 上原聡, 樋渡信夫ほか: 過敏性腸症候群に対する桂枝加芍薬湯の臨床効果, 臨床と研究, **75**, 1136-1152 (1998)
- 7) 大塚敬節: 金匱要略講話, 531, 創元社, 大阪 (1979)
- 8) 花輪壽彦: 漢方診療のレッスン, 406, 金原出版, 東京 (1995)
- 9) Oikawa T, Ito G, Koyama H, Hanawa T: Prokinetic effect of a Kampo medicine, Hange-koboku-to (Banxia-houpo-tang), on patients with functional dyspepsia. Phytomedicine **12**, 730-734 (2005)
- 10) Oikawa T, Ito G, Hoshino T, Koyama H, Hanawa T: Hangekobokuto (Banxia-houpo-tang), a Kampo medicine that treats functional dyspepsia. Evid. Based Complement. Alternat. Med., in press.
- 11) Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V: Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology **130**, 1466-1479 (2006)
- 12) Fujimura J, Haruma K, Hata J, Yamanaka K, Sumii K, Kajiyama G: Quantitation of duodenogastric reflux and antral motility by color Doppler ultrasonography. Scand. J Gastroenterol. **29**, 897-902 (1994)
- 13) Kusunoki H, Haruma K, Hata J, Hiroshi T, Okamoto E, Sumii K, Kajiyama G: Real-time ultrasonographic assessment of antroduodenal motility after ingestion of solid and liquid meals by patients with functional dyspepsia. J Gastroenterol. Hepatol. **15**, 1022-1027 (2000)
- 14) Koide A, Yamaguchi T, Odaka T, Koyama H, Tsuyuguchi T, Kitahara H et al.: Quantitative analysis of bowel gas using plain abdominal radiograph in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol **95**, 1735-1741 (2000)
- 15) Glise H, Hallerback B, Wiklund I: Quality of life: a reflection of symptoms and concerns. Scand J Gastroenterol **31** (Suppl 221), 14-17 (1996)
- 16) 楠裕明, 春間賢, 鎌田智有, 本多啓介, 古賀秀樹, 武田昌治, 藤村宜憲, 畠二郎: 消化管運動異常とFD, 診断と治療 **93**, 384-390 (2005)
- 17) Kasahara Y, Saito E, Hikino H: Pharmacological actions of Pinellia Tuber and Zingiber Rhizomes. Shoyakugaku Zasshi **37**, 73-83 (1983)
- 18) Koezuka Y, Honda G, Tabata M: An intestinal propulsion promoting substance from Perilla frutescens and its mechanism of action. Planta Medica **51**, 480-482 (1985)
- 19) Yamahara J, Huang Q, Li Y, Xu L, Fujimura H: Gastrointestinal motility enhancing effect of ginger and its active constituents. Chem. Pharm. Bull. **38**, 430-431 (1990)
- 20) 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. **7**, 459-462 (1993)
- 21) 荻部正巳: ストレスとFGIDs～心身医学的立場から見たFD, IBSの診断と治療～, 診断と治療 **93**, 419-423 (2005)
- 22) Wakasugi A, Odaguchi H, Shoda H, Ito H, Gamo Y,

- Hoshino T, Watanabe K, Hanawa T, Differentiation between Hangekobokuto and Kososan based on pupillary dynamics —Evaluation of autonomic nerve function—. *J. Trad. Med.* **23**, 132-140 (2006)
- 23) Iwasaki K, Wang Q, Nakagawa T, Seki H, Satoh K, Takeda A, Arai H, Sasaki H: The traditional Chinese medicine Banxia Houpo Tang improves swallowing reflex. *Phytomedicine* **6**, 103-106 (1999)
- 24) Iwasaki K, Wang Q, Seki H, Satoh K, Takeda A, Arai H, Sasaki H: The effects of the traditional Chinese medicine, “Banxia Houpo Tang (Hange-Koboku To)” on the swallowing reflex in Parkinson’s disease. *Phytomedicine* **7**, 259-263 (2000)