トピックス VIII. 慢性便秘の治療—漢方薬の種類とその使い方—

慢性便秘の治療 —漢方薬の種類とその使い方—

要 旨

慢性便秘の治療目標は、排便回数や便性状のコントロールだけでは不十分であり、腹部膨満感や腹痛等の排便周辺症状のコントロールに配慮することも重要である。このような点から、薬理作用点の多い漢方治療の適応となる慢性便秘患者も決して少なくはないと考えられる。本稿では、慢性便秘治療としての漢方治療に焦点を絞り、これまでに報告されているエビデンスと慢性便秘における漢方薬の使い方及び注意点を中心に概説した。今後、慢性便秘患者数は増加することが予測され、それに伴い、漢方治療の需要もますます高まっていくと考えられる。引き続き、漢方治療の位置付けを明確にし、作用機序の解明を含めた新たなエビデンスを構築していくことが重要であると思われる。

〔日内会誌 108 : 55～62, 2019〕

Key words 慢性便秘, 漢方薬, 作用機序, 生薬, 副作用

はじめに

我が国では、昔から、快適な日々を送るための健康人の基本的条件として、「快食・快眠・快便」が「健康の三原則」と言われ、健康維持に必須のものと考えられている。しかしながら、近年の食物繊維の摂取量の減少、ストレス社会の到来、運動量の減少ならびに高齢化等に伴い、便秘を訴える患者数が増加してきている。近年の報告によると、慢性的な便秘症状は、生活の質や労働生産性に影響を及ぼすだけでなく、患者の生命予後にも関連することが示されている（図1）¹⁾。その原因については不明な点

も多いが、排便回数の減少と心血管障害死との関連性を指摘する報告²⁾や、慢性便秘患者における慢性腎臓病の累積発症率の増加を指摘する報告³⁾がみられる。以上のように、慢性便秘は、全身疾患の一症例と捉えた方がよいと考えられる。従って、病態に沿った適切な治療が求められるが、現状では、便秘患者の多くは市販薬あるいは民間療法で便秘症状に対処しており、医療機関を受診して治療を受けている患者は4割に満たないことが明らかになっている。

近年、上皮機能変容薬を含む数種類の新規便秘治療薬（西洋薬）が処方可能となっており、慢性便秘に対する治療の選択肢は以前と比較し

眞部 紀明¹⁾ 春間 賢²⁾

¹⁾川崎医科大学検査診断学（内視鏡・超音波）、²⁾川崎医科大学総合内科学2

Progress in the Treatment of Chronic Constipation. Topics : VIII. Therapy for chronic constipation—types of traditional Japanese herbal medicine and how to prescribe them —.

Noriaki Manabe¹⁾ and Ken Haruma²⁾:¹⁾ Division of Endoscopy and Ultrasonography, Department of Clinical Pathology and Laboratory Medicine, Kawasaki Medical School, Japan and ²⁾ Department of Internal Medicine 2, Kawasaki Medical School, Japan.

図1 慢性便秘症状と生命予後の関係 (文献1より引用、一部改変)
1988～1993年に米国ミネソタ州の20歳以上の調査可能であった3,933例を対象とし、2008年までの生存状況を行政の死亡記録によって確認し、慢性便秘症状の有無で生存率の差異を検討した。

て格段に広がっている。しかしながら、慢性便秘の定義を鑑みると、その治療目標としては、排便回数のコントロールだけではなく、腹部膨満感や腹痛等の排便周辺症状のコントロールも重要であり、作用点の多い漢方治療の適応となる症例も決して少なくないと考えられる。本稿では、慢性便秘治療としての漢方治療に焦点を絞り、その代表的な漢方薬の使い方及び注意点について概説する。

1. 慢性便秘治療における漢方薬の基本的作用機序

Rome II基準に従って診断した慢性便秘症患者の現在の便秘症治療（主に西洋薬）に対する不満足度の調査結果を図2に示すが、食物繊維、医療用医薬品の下剤、一般用医薬品の下剤のどの治療に対しても、半数以上の患者が腹部膨満感をはじめとする複数症状の改善に関して不満足であると回答している⁴⁾。すなわち、患者目線からみても、便秘治療に求められることは排便回数や便性状を改善させることだけでなく、腹部膨満感や腹痛等の排便周辺症状の改善も重

要であることがわかる.

既に報告されているように、慢性便秘症の病態は大腸運動異常、知覚異常ならびにストレス等の多因子が関与する⁵⁾。作用点が1点に集中することの多い西洋薬に比較し、漢方薬の作用点は複数あり、このことは漢方薬の最大のメリットと考えられる。言い換えれば、これまでの西洋薬で達成できなかった点が漢方薬のメリットになり得ると考えられる。

便秘治療の基本は、腸管における水分の調節による便の軟化、腸管粘膜の刺激による腸管運動亢進、腸管の過剰収縮の緩和である。慢性便秘症に用いる代表的な漢方薬とそれに含有される代表的な生薬の一覧を表に示す⁶⁾。腸管における水分の調節による便の軟化作用を有する生薬には、膠飴や芒硝（含水硫酸ナトリウム）が挙げられ、膠飴は大建中湯に、芒硝は防風通聖散、調胃承氣湯等にそれぞれ異なる分量で含まれている。また、腸管粘膜の刺激による腸管運動亢進作用を有する生薬には大黃や山椒が挙げられ、大黃は大黃甘草湯、防風通聖散、麻子仁丸、潤腸湯等、山椒は大建中湯等の多くの漢方薬に異なる分量で含まれている。さらに、漢方

図2 慢性便秘患者の便秘症治療への不満足度 (文献4より引用、一部改変)

Rome II基準を満たす便秘患者に対し、現行の便秘症治療に対する不満足度を調査した結果、回答者の半数以上が膨満感をはじめとする複数症状の改善に関して不満足であると回答している。

薬の特徴の1つと考えられる腸管の過剰収縮を和らげる作用を有する生薬には甘草や芍薬が挙げられ、大黄甘草湯、防風通聖散、潤腸湯、桂枝加芍薬湯等にそれぞれ異なる分量で含まれている。このように、日頃処方している漢方薬には異なる作用を示す生薬が数種類含有されており、患者の症状や病態に応じて使い分ける必要がある。

2. 慢性便秘に処方される 頻度の高い漢方薬とその使い方

漢方治療では、一般的に患者を「実証」と「虚証」に分類し、投薬内容を決定している。「実証」とは体力が充実して疾病に対する抵抗力の強い体質のことで、機能が亢進し、生理的物質が過剰になった病的状態のことを指す。一方、「虚証」とは虚弱で体力がない体質のことで、機能が低下し、生理的物質が不足した病的状態のことを指す。「実証」の慢性便秘では大黄や芒硝を含む処方を用いることが多いが、「虚証」の患者に「実証」の患者と同様の処方をする、強い腹痛や激しい下痢等の副作用が生じるため、

「虚証」の患者における治療の基本は消化管運動機能を改善させ、便を潤す、芍薬や人參、麻子仁等の生薬が配合された処方をすることが多い。以下、慢性便秘に処方される頻度の高い漢方薬を「実証」と「虚証」に分けて提示する(表)⁶⁾。

1) 実証の慢性便秘患者に用いる漢方薬

(1) 大^{だい}黄^{おう}甘^{かん}草^{そう}湯

便秘以外に特別な症状のない場合の実証の症例に対して用いることが多い。

(2) 桃^{とう}核^{かく}承^{じょう}氣^ぎ湯

のぼせや頭痛、精神・神経症状が強く、下腹部に抵抗・圧痛のある患者に対して用いることが多い。

(3) 防^{ぼう}風^{ふう}通^{つう}聖^{しょう}散

臍を中心に腹力が充実して太鼓腹を呈する症例が適応で、婦人に適応される場合が多い。

(4) 調^{ちょう}胃^い承^{じょう}氣^ぎ湯

大黄甘草湯に塩類下剤である芒硝を含んでおり、大黄甘草湯で効果が不十分な場合に用いることが多い。

表 日常臨床で頻用されるエクス剤 (文献6より引用)

使用目標	適応症	処方名	重要生薬 (g)					下剤としてのタイプ		特徴
			大黄	芒硝	枳実	麻子仁	当帰	芍薬	山椒	
便秘に対する基本処方	便秘	大黄甘草湯	4	—	—	—	—	—	2	●大黄の含有量が多い。大黄の主成分はセンノシドである。 ●甘草の含有割合が高く、甘味があり飲みやすい。
	便秘	桃核承気湯	3	0.9	—	—	—	—	1.5	●大黄に加えて、芒硝（硫酸ナトリウム）を含有し、酸化マグネシウムと同様に塩類下剤(高浸透圧による蠕動亢進)としての作用が期待される。 ●女性で比較的体力があり、のぼせて便秘しがちなタイプが漢方的な使用目標とされる。
	便秘	防風通聖散	1.5	0.7	—	—	1.2	—	2	●大黄に加えて、芒硝（硫酸ナトリウム）を含有し、酸化マグネシウムと同様に塩類下剤(高浸透圧による蠕動亢進)としての作用が期待される。 ●褐色脂肪組織の活性化を介した肥満に対する効果が報告されていることから、肥満を伴う便秘症に使用されるケースが多い。
高齢者向け	便秘	調胃承気湯	2	0.5	—	—	—	—	1	●大黄に加えて、芒硝（硫酸ナトリウム）を含有し、酸化マグネシウムと同様に塩類下剤(高浸透圧による蠕動亢進)としての作用が期待される。
	便秘	潤腸湯	2	—	2	2	3	—	1.5	●クロライドチャネル CFTR 活性化作用により腸管水分量促進作用、腸管輸送促進作用を示すとともに、大黄による大腸刺激性の排便の誘発が期待される。
	便秘	麻子仁丸	4	—	2	5	—	2	—	●甘草を含有しないことから偽アルドステロン症のリスクが少ない。 ●麻子仁に含まれる脂肪油・精油によって便軟化作用が期待され、大黄による大腸刺激性の排便の誘発が期待される。 ●腸管の過緊張に痙攣に伴い糞便の通過が遅延しコロコロした乾燥便を呈した場合に効果的と考えられる。
平滑筋の緊張に伴う腹痛を訴える患者向け	便秘	桂枝加芍薬大黄湯	2	—	—	—	—	6	2	●芍薬は平滑筋の緊張をやわらげる作用がある。 ●便秘型過敏性腸症候群が疑われる場合、痛みの軽減に加えて排便が期待される。
	腹痛	桂枝加芍薬湯	—	—	—	—	—	6	2	●芍薬は平滑筋の緊張をやわらげる作用がある。 ●大黄を含有せずマイルドな整腸作用が期待される。 ●痛みを伴う交代型 IBS に効果が期待される。
腹部膨満感を訴える患者向け	腹痛、腹部膨満感	大建中湯	—	—	—	—	—	—	—	●大黄を含有せずマイルドな整腸作用が期待される。 ●腹部膨満を伴う便秘に効果が期待される。 ●便秘患者の直腸感覚閾値を下げることで便意を感じやすくする効果が期待される。
	便秘	大柴胡湯	1	—	2	—	—	3	—	●体力が充実して、腹壁からみぞおちあたりにかけて苦しく、便秘の傾向があるものの次の諸症状：胃炎、高血圧や肥満に伴う肩こり、頭痛、神経症、肥満に効果あり。
薬理作用など			瀉下 (セ ンノシド)	瀉下 (硫 酸 Mg)	消化管運動 亢進作用	潤腸 瀉下	潤腸 瀉下	鎮痛・ 鎮痙	消化管運動 亢進作用	抗炎症、 低 K 注意

大黃・芒硝は妊婦に注意

2) 虚証の慢性便秘患者に用いる漢方薬

(1) 潤腸湯^{じゅんちょうとう}

高齢者向きの緩和な下剤である。手足のほてり、兎糞状の便が対象とされている。

(2) 麻子仁丸^{ましにんがん}

便秘以外に特別な症状のない場合の虚証の便秘に用いる。硬便になりやすい高齢者に用いることが多い。また、偽性アルドステロン症を生じ得る甘草を含まないことも高齢者に使いやすい点と言える。

(3) 桂枝加芍薬大黃湯^{けいしかしゃくやくだいおうとう}

便秘以外で腹が張って腹痛やしぶり腹等の他の症状を伴っている場合に有効とされている。

(4) 大建中湯^{だいけんちゅうとう}

極虚の便秘で腹部膨満感や冷えがある場合に用いることが多い。

3. 慢性便秘に対する漢方治療のエビデンス

1) 臨床研究の観点から

残念ながら、これまで日本人の慢性便秘に対する漢方薬のランダム化比較試験はないが、比較的高い臨床研究がいくつか報告されている。

厳密な意味でのプラセボ試験ではないものの、1994年に大黃甘草湯を用いた多施設二重盲検ランダム化比較試験による本邦の便秘症患者に対する臨床効果の検討が行われている。その報告によると、大黃甘草湯の常用量群とプラセボ群の間で、排便回数を含む有効性に有意差を認めている⁷⁾。また、中国からの報告ではあるが、機能性便秘患者に対するhemp seed pill（麻子仁丸に相当）の二重盲検プラセボ比較試験が報告されており、治療期間・経過観察期間のいずれにおいてもhemp seed pillの有効性が証明されている⁸⁾。さらに、白人健康成人を対象とした大建中湯の二重盲検ランダム化比較試験では、大建中湯7.5 g/日群では、シンチグラフィ

で測定した上行結腸の排出時間がプラセボ群に比較して有意に短いという結果が報告されている（図3）⁹⁾。単施設ランダム化比較試験ではあるが、センノシドを必要とする慢性便秘患者を対象に、大建中湯7.5 g/日と15 g/日で排便回数・腹部膨満感・腹痛の比較を行った検討では、大建中湯併用群で腹部膨満感・腹痛症状の有意な改善を認め、特に腹痛症状は用量依存的に改善を認めている¹⁰⁾。最近の報告では、下剤を中止できる程度の慢性便秘症患者を対象に、大建中湯投与群と非投与群で臨床症状の改善効果を比較検討したところ、大建中湯投与群で腹部膨満感等の排便周辺症状が有意に改善したという結果が示されている¹¹⁾。

2) 基礎研究の観点から

最近の基礎研究から、慢性便秘に処方される漢方薬の新たな作用機序がいくつか明らかになっている¹²⁾。これまで、センノシドは大腸で腸内細菌により分解されてレインアンスロンとなり、腸粘膜の神経細胞を刺激し、腸管運動を亢進させるのが主な作用機序と考えられてきた。しかしながら、近年、水分吸収にも関与していることが判明している。アクアポリン（aquaporins：AQPs）は浸透圧勾配に従って水を輸送する膜タンパク質であるが、センノシドAの代謝産物であるレインアンスロンはマクロファージの活性化を引き起こし、prostaglandin E2を増加させ、AQP3の発現低下を誘導し、水の透過性を低下させることで、瀉下作用を示すことが判明している¹³⁾。潤腸湯や麻子仁丸についても、興味深い新たな作用機序が報告されている。リン酸コデイン誘発性便秘ラットに対して潤腸湯を投与すると、用量依存的に糞便個数及び糞便重量の増加が認められ、その作用機序の1つとしてcystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）の活性化作用が関与していることが確認されている^{14, 15)}。また、麻子仁丸についても、オピオイド誘発便秘ラット

図3 小腸通過時間及び上行結腸排出時間に対する大建中湯の効果 (文献9より引用)
6時間後のシンチグラフィの大腸移動は、大建中湯7.5g/日群で高い傾向であり、さらに、プラセボ群に比較して同群で上行結腸の排出時間が有意に短い結果であった。これらはいずれも間接的に小腸の通過時間が短くなっていることを示す。

を用いて同様の検討が行われており、その作用機序の1つとして、潤腸湯と同様に、CFTRの活性化が関与していることが確認されている¹⁶⁾。大建中湯は術後の腸閉塞の予防・改善に頻用されている漢方であり、近年、便秘患者にも処方されるケースが多い。大建中湯は、これらの漢方薬のなかで最も作用機序が解明されている薬剤の1つと考えられる。これまでの動物実験から、大建中湯の消化管運動促進作用には大きく3つの経路があることが判明している。その代表的生薬である乾姜、山椒の主要成分は速やかに小腸上皮に到達し、粘膜上皮細胞及びエンテロクロマフィン細胞上のtransient receptor potential (TRP) A1チャンネルを刺激し、セロトニンを放出させて腸管運動を賦活化させると同時に、知覚神経上に存在するTRPV1チャンネルを刺激することで、CGRP (calcitonin gene-related peptide) やsubstance Pを放出させ、腸管運動を増進させる。また、モチリン産生細胞に直接作用し、モチリンを放出させることで、平滑筋を刺激する経路である。さらに近年、山椒

の成分であるhydroxy- α sanshoolは効率良く吸収され、血流を介して大腸に到達し、腸管神経系及びカハール介在細胞に存在するKCNK9 (Potassium channel subfamily K member 9) チャネルをブロックすることで、細胞内電位が上昇、易刺激性となり、long distance complexと呼ばれる強力な腸管内容物の輸送を増強・惹起することが証明されている¹⁷⁾。

4. 慢性便秘に用いられる 漢方薬の慢性便秘治療以外の作用

漢方薬の特徴の1つと考えられるが、慢性便秘に用いられている漢方薬には、慢性便秘以外にも作用があることがいくつか報告されている。

フルオロウラシルは、フッ化ピリミジン系の代謝拮抗薬で抗悪性腫瘍薬であり、ミトコンドリアの脱分極を誘導し、活性酸素を産生させ、口内炎を発症させると言われている。大黃甘草湯には活性酸素種のNO (nitric oxide) の産生抑制作用があり、活性酸素種の産生抑制を介して

口内炎発症を抑制することが報告されている¹⁸⁾。すなわち、大黃甘草湯はフルオロウラシルを主体とした化学療法中の便秘患者の口内炎予防にも有効である可能性がある。以前より、防風通聖散には体重の減量効果があることが指摘されているが、同薬剤は、基礎代謝量を活性化することにより、抗肥満効果を発揮することが判明している。作用機序は、防風通聖散に含有される麻黄の交感神経刺激作用、甘草やケイガイ、レンギョウに含まれるホスホジエステラーゼ阻害作用による脂肪分解ならびに褐色脂肪組織の熱産生持続効果による体重減少効果であることが証明されている¹⁹⁾。近年、漢方薬の腸内細菌を介した薬物代謝あるいはその代謝物の生物活性に関する研究も進んでいる。大建中湯を長期内服すると、酢酸あるいは酪酸を含む短鎖脂肪酸を産生する腸内細菌が増加することが示されている。これらの多くの菌は、プロバイオティクスとしても有名であるが、抗炎症作用、抗ウイルス作用ならびに抗アレルギー作用等、免疫制御に大きく関わっていることが知られている。さらに、大建中湯の生薬の1つである人參に含まれるジンセノサイドはこれらの腸内細菌により分解され、compound Kに変換されて生物活性を有するが、大建中湯を28日間投与した群の糞便ではcompound Kが有意に高値となっていることが示されており、ジンセノサイドの活性が高まっていることが証明されている²⁰⁾。

5. 慢性便秘に用いられる漢方薬の投薬上の注意点

漢方薬は、大腸蠕動運動の増加作用、腸管内の水分調節による便の軟化作用、便の滑りを良くする作用を併せ持ち、効率良く大腸通過時間を短縮させ、大黃の含有量によって作用の強いものから弱いものまで種類が豊富にあり、調節しやすく、作用が緩徐で、副作用を起しにくい。また、通常の便秘薬では対応不可の腹痛や

腹部膨満等の便秘周辺症状に対応できるメリットも有することから、漢方薬の便秘治療における位置付けとしては、腹部膨満感や腹痛等の便秘周辺症状を合併した便秘患者や高齢者、他疾患併存の便秘患者、西洋薬による治療効果が不十分な患者の良好な適応になると考えられる。

一方で、投薬上の注意点を把握しておく必要がある。漢方薬の副作用は構成している生薬によって決まるため、代表的な生薬の副作用を知っておくことが重要である。例えば、防風通聖散等に含有される麻黄は交感神経刺激作用があり、不適切な量を内服すると、食欲不振、嘔気、血圧上昇ならびに動悸を生じることがある。また、大黃甘草湯等に含有される大黃は、子宮収縮作用及び骨盤内臓器の充血作用により早期流産の危険性があるため、妊婦または妊娠の可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。さらに、大黃、センナならびにアロエ等のアントラキノン誘導体を含む生薬には連用すると大腸メラノーシス（大腸黒皮症）を引き起したり、今後の検討が必要なものとして大腸腸管壁の神経叢障害を来す可能性も指摘されており、長期連用は避けるべきであるとも報告されている⁶⁾。最も重要な点としては、2種類以上の漢方薬を同時に服用すると効果が重複してしまい、副作用の危険性が高まる点であると考えられる。従って、数種類の漢方薬を併用する場合には、同じ生薬が重複しないか確認しておく必要がある。特に甘草は多くの漢方薬に含まれているため、偽アルドステロン症を生じないよう注意を払う必要がある。また、高齢者では、薬物代謝能が低下していることに加え、多剤を併用している場合も多いため、注意を要する²¹⁾。

おわりに

今後、ますます高齢化の進む我が国において、慢性便秘治療の需要は必然的に高まっていくものと考えられる。慢性便秘は生命予後にも

関連しており、病態に沿った適切な治療が必要である。以前より、本邦では、慢性便秘に対して漢方薬が処方されてきたが、現在、数種類の新規便秘治療薬が投薬可能となり、便秘治療に対する選択肢が広がってきている。それに伴い、漢方薬を含めた各便秘治療薬の位置付けが

重要になってきている。今後も引き続き、漢方治療のエビデンスの構築及び新たな作用機序の解明が重要であると思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：眞部紀明；講演料 (アステラス製薬, マイランEPD), 春間 賢；講演料 (アステラス製薬)

文献

- 1) Chang JY, et al : Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol* 105 : 822-832, 2010.
- 2) Honkura K, et al : Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan : The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis* 246 : 251-256, 2016.
- 3) Sumida K, et al : Constipation and Incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 28 : 1248-1258, 2017.
- 4) Johanson JF, Kralstein J : Chronic constipation : a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 25 : 599-608, 2007.
- 5) Manabe N, et al : Emerging pharmacologic therapies for irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 12 : 408-416, 2010.
- 6) 日本消化器病学会関連研究会慢性便秘の診断・治療研究会編：慢性便秘症診療ガイドライン2017. 2017.
- 7) 三好秋馬：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.
- 8) Cheng CW, et al : Efficacy of a Chinese herbal proprietary medicine (Hemp Seed Pill) for functional constipation. *Am J Gastroenterol* 106 : 120-129, 2011.
- 9) Manabe N, et al : Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 298 : G970-975, 2010.
- 10) Horiuchi A, et al : Effect of traditional Japanese medicine, Daikenchuto (TJ-100) in patients with chronic constipation. *Gastroenterology Research* 3 : 151-155, 2010.
- 11) Yuki M, et al : Effects of daikenchuto on abdominal bloating accompanied by chronic constipation : a prospective, single-center randomized open trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 77 : 58-62, 2015.
- 12) 眞部紀明：慢性便秘治療における漢方薬の使い方. *medicina* 53 : 1382-1385, 2016.
- 13) Kon R, et al : Rheinanthrone, a metabolite of sennoside A, triggers macrophage activation to decrease aquaporin-3 expression in the colon, causing the laxative effect of rhubarb extract. *J Ethnopharmacol* 152 : 190-200, 2014.
- 14) Maemura K, et al : *Jpn Pharmacol Ther* 42 : 915-921, 2014.
- 15) Numata T, et al : Cellular mechanism for herbal medicine Junchoto to facilitate intestinal Cl⁻/water secretion that involves cAMP-dependent activation of CFTR. *J Nat Med* 72 : 694-705, 2018.
- 16) Harada Y, et al : Mashiningan improves opioid-induced constipation in rats by activating cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel. *J Pharmacol Exp Ther* 362 : 78-84, 2017.
- 17) Kubota K, et al : Hydroxy- α sanshool induces colonic motor activity in rat proximal colon : a possible involvement of KCNK9. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 308 : G579-590, 2015.
- 18) Yoshida K, et al : Preventive effect of Daiokanzoto (TJ-84) on 5-fluorouracil-induced human gingival cell death through the inhibition of reactive oxygen species production. *PLoS One* 9 : e112689, 2014.
- 19) Hioki C, et al : Efficacy of bofu-tsusho-san, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 31 : 614-619, 2004.
- 20) Hasebe T, et al : Daikenchuto (TU-100) shapes gut microbiota architecture and increases the production of ginsenoside metabolite compound K. *Pharmacol Res Perspect* 4 : e00215, 2016.
- 21) 眞部紀明, 他：漢方治療. *臨消内科* 33 : 411-416, 2018.