

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

漢方薬エビデンスの構築を指向した
漢方エキス製剤の有効性に関する臨床薬学研究

廣瀬 達也

2022 年

目次

緒論	1
第1章 大黄甘草湯の他剤不応性便秘症に対する効果の検討	
第1節 緒言	6
第2節 方法	7
第3節 結果	9
第4節 考察	13
第2章 便秘症における大黄甘草湯とルビプロストンの有効性、安全性および 医療経済性に関する比較検討	
第1節 緒言	15
第2節 方法	16
第3節 結果	18
第4節 考察	22
第3章 大建中湯の機能性便秘に対する有効性、安全性および用量による臨床 効果の違いについての検討	
第1節 緒言	25
第2節 方法	26
第3節 結果	28
第4節 考察	35

第4章	分子標的治療薬による皮膚障害への十味敗毒湯と黄連解毒湯の有効性	
第1節	緒言	38
第2節	方法	39
第3節	結果	41
第4節	考察	44
	総括	47
	謝辞	50
	引用文献	52
	略語	65

緒 論

漢方医学は、“オーダーメイド医療”と称され、証に基づく個の医療の体系である。ところが、近年は“漢方処方欧米化”が進んでいる。漢方医学の診断・治療方法は「方証相對」といわれ、漢方医学的病態診断と漢方処方を対応させて治療する¹⁻³⁾。漢方医学には「望診・聞診・問診・切診」の4種の診察法（「四診」）がある¹⁻³⁾。これらの診察法は相互に密接な関係にあり、得られた情報を整理し総合的に捉え、含有生薬の選択や漢方処方の目安とするのが漢方医学的診断である¹⁻³⁾。いわゆる「証」を決定し、「証」に基づいた漢方薬を決定する¹⁻³⁾。「四診」から漢方医学的疾患の情報を収集、分析、統合し、「証」の型分類を行うことを「弁証」という¹⁻³⁾。漢方医学の病態把握では「四診」によって収集された情報を基にして、「気・血・水」「八綱」「六病位」「五臓」などの弁証法から「証」が決定される¹⁻³⁾。この「証」の中には病位、病因、病性、邪気と正気との盛衰などが包括されている¹⁻³⁾。さまざまな事象の中には陰と陽の二面性があり、その間には不即不離の相互関係が存在する¹⁻³⁾。

このように複雑で独自の診療体系を構築している漢方医学であるが、それを象徴するような用語がある。「同病異治」という用語であり「西洋医学では同じ病名に対して同じ薬が処方されるが漢方医学的に診れば様々な原因が考えられ、また、身体所見や体質の相違によることもあり、一人一人に異なった漢方薬が使われ治療に用いられる考え方」である³⁾。この用語に表されるように、漢方薬は“オーダーメイド医療”であり、患者の個々に合わせた医療であると言える。しかし、現在の保険診療は病名に対しての薬物投薬（以下、病名投薬）となるた

めに、本邦にて処方される漢方薬において西洋医学的な病名投薬が散見される。これこそが“漢方処方の欧米化”であると著者は考える。伊藤らは、漢方医学を専門としない医師においても 8 割近く漢方処方をしていたと報告しており、このような結果となった理由は、漢方エキス製剤が西洋薬と同様に処方しやすい製剤であるためと結論付けている⁴⁾。「同病異治」という漢方医学的用語を踏まえると、漢方医学の理解が浅いにも関わらず、漢方薬の病名投薬が頻用されている状況、つまり“漢方処方の欧米化”は不十分な治療に繋がり得る。一方で、現在の保険医療が病名によって医薬品が処方されていることを考慮すれば、“漢方処方の欧米化”は避けては通れない。そこで、漢方薬の病名投薬に対して、西洋医学と同等な臨床薬学的エビデンスを構築する必要があるが、現時点でそのような報告は十分あるとは言えない。

漢方薬とは、本邦の漢方医学に用いられている製剤であり、漢方理論や臨床経験に基づき、所定の生薬が定められた量で配合されたものである。本邦での漢方薬は補完代替療法としてではなく、国から医薬品として健康保険制度のもと薬価収載され、西洋薬と同様に診療の現場で処方されている。2011 年に実施された「漢方薬処方実態調査」⁵⁾によると、回答した医師の 89.0%が漢方薬（漢方製剤）を処方しており、漢方薬は西洋薬とならび本邦の医療を支える重要な薬である。また、漢方薬を使用したことのない医師はわずか 3%であった。

漢方薬の臨床的重要性は上記した通りであるが、進歩する医療においては、その教育および研究を併せて充実させる必要がある。まず、漢方に関する教育として、医学領域では、すべての大学で漢方医学が必修科目となり、2001 年「医学教育モデル・コア・カリキュラム—教育内容ガイドライン—」の一般目標「診療に必要な薬物治療の基本原則（薬理作用，副作用）を学ぶ」の到達目標に「和

漢薬を概説できる」が追加掲載された⁶⁾。以来、全国の医学教育カリキュラムの中に徐々に漢方医学教育の講義が盛り込まれ、2007年には全国80大学すべての医学教育カリキュラムに組み込まれ、2008年には漢方医学を8コマ以上必須とする大学が68大学を占めるようになった⁷⁾。一方、薬学領域でも、平成18年(2006年)に日本薬学会がまとめた薬学教育モデル・コアカリキュラムの一般目標の一つに、「現代医療で使用される生薬・漢方薬について理解するために、漢方医学の考え方、代表的な漢方処方への適用、薬効評価法についての基礎知識と技能を習得する」と記載された。さらに生涯教育として、2001年には、日本薬剤師研修センターと日本生薬学会が協力して漢方薬・生薬認定薬剤師制度を発足した。年間の受講者および認定証発行数も増加傾向であり、2009年度には770名が受講するなど、これまでに7千名以上の薬剤師を認定しており、漢方薬・生薬認定薬剤師制度は薬剤師の生涯教育における確固たる地位を占めるようになった⁸⁾。また、上述のように、漢方医学に対する教育も医学や薬学教育カリキュラムに取り入れられ、すでに必修化している。そのため、今後も漢方薬に対する興味は増すことが予想され、それに伴い漢方処方が増加することは容易に想像できる。

一方で、研究に関しては、日本東洋医学会において2001年よりEBM (evidence-based medicine) 委員会が設立され、西洋薬同様に漢方薬においてもエビデンスの集積を重要視している。当時のEBM委員会は、1976年以来数多く報告された臨床研究報告を収集して、一定の基準のもとに評価検討を加えて公表する方針を決定し、2002年には中間報告を取りまとめ、さらに2005年には最終報告書を作成した。EBM委員会はその後も継続的に活動し、2010年には、320報の無作為化比較試験またはメタ解析論文の構造化抄録を作成し、現在も継

続されている⁹⁾。日本東洋医学会 EBM 委員会が活動を開始して 20 年が経過し、漢方薬にも信頼できる臨床でのエビデンスがあるという認識が、医療界に徐々に広まってきた。例えば、漢方薬には抗癌剤や放射線療法の副作用軽減¹⁰⁾や手術療法後のイレウス抑制効果¹¹⁾が報告されている。また、がん転移に対する抑制効果や併用による延命効果¹²⁾も報告されている。さらに、治療選択肢に漢方薬の記載がある診療ガイドラインが増加している。引用論文が存在し、エビデンスと推奨の格付けがあり、漢方薬の記載を含む診療ガイドラインが 2007 年には 7 個であったのに対して、2016 年には 30 個にまで増加している¹³⁾。しかしながら、漢方薬の方剤は多数あり、ひとつの方剤にも適応症が多数あることから、エビデンスの構築が間に合っていない。基礎研究においては漢方薬の効果の作用機序が明らかになりつつあるが不十分であり、特に臨床のデータを用いた臨床研究においてはさらに報告が少ない。漢方医学と西洋医学では概念こそ異なるものの、臨床統計学などを用いて科学的根拠に裏付けされた漢方薬の有効性や安全性を証明することで、EBM に繋がる。つまり、“漢方処方欧米化”そのものが科学的根拠をもって推奨できるような、漢方薬の新たな発展に繋がる。

一方で、本邦の総医療費は年々上昇傾向であり、2022 年の総医療費は 44 兆円を超えた。このうち約 20%を占める薬剤費を削減するために後発品使用促進等の対策が取られている。また、2003 年度より急性期入院医療費に関しては診療群分類包括評価 (DPC) を用いた包括支払制度へと一部移行し、医療の標準化、効率化、質の向上とともに医療費の抑制が図られている。漢方薬を調節することで、入院前後で西洋薬剤数が平均 1 剤減少し、多剤併用が抑制された。また、1 日当たりの総薬剤費は 20%削減されたとの報告もあり、漢方薬が患者により経済的で効率的な最善な医療を提供するうえで欠かすことのできない治療手段の

ひとつとなっている¹⁴⁾。

以上を踏まえると、漢方薬の臨床的重要性に比して、漢方薬の臨床データを科学的に解析した報告は少ない。また、大学教育から生涯教育にわたる漢方教育の必要性が周知されてきた状況にも関わらず、そのエビデンスを構築する取り組みが遅延している。このような現状を打破するために臨床薬学的視点から漢方薬適正使用に関するエビデンスを構築していくことは薬剤師に求められる職務である。

本研究は、大垣市民病院（以下、当院）での使用成績に基づき、漢方薬のエビデンス構築を目的として行った。

第 1 章では、大黄甘草湯の他剤不応性便秘症への有効性について検討を行った。第 2 章では、大黄甘草湯とルビプロストンの効果、安全性および医療経済性の比較検討を行った。第 3 章では、便秘症患者を対象に大建中湯の排便回数への影響について検討を行った。第 4 章では、分子標的薬による皮膚障害を有する患者への黄連解毒湯と十味敗毒湯併用の有効性について検討を行った。

以上について、本論文では 4 章にわたり詳述する。

第1章

大黄甘草湯の他剤不応性便秘症に対する効果の検討

第1節 諸言

便秘症は QOL の低下、仕事の生産性低下および活動障害などが問題となり医療費増加の一因となり得る¹⁵⁾。アメリカでの無作為化抽出したコホート研究では成人の慢性便秘症の有病率は 16%と報告されている¹⁶⁾。一方、平成 25 年の国民生活基礎調査によると本邦において便秘症を訴える人は 1000 人当たり 37.4 人にもなる。平成 25 年の本邦の人口は約 1 億 2730 万人であるため、ここから便秘症人口を換算すると、日本人のうち約 476 万人が便秘症を訴えていることとなる。慢性の便秘症は、QOL を損なうというシステマティックレビューがある¹⁷⁾。また、慢性の便秘症の人は大腸癌や良性大腸腫瘍になるリスクが上昇し、これは便秘症の程度で増加することが報告されている¹⁸⁾。一方で、集中治療室 (ICU) においては便秘症を改善することにより、多臓器不全を改善する可能性があることも報告されている¹⁹⁾。よって、便秘症治療のエビデンスの集積が重要である。一般的に便秘症に対する治療は、外科的治療、理学療法、食事療法、薬物療法などがある。しかし、便秘症に対する治療薬は選択肢が少なく、状況に適した治療のエビデンスが欠如している。

大黄甘草湯は一般的に便秘症に用いられる漢方薬である。大黄甘草湯は大黄と甘草から構成されており、その主たる機序は大黄中のセンノシド A による瀉下作用である。しかし、臨床においてはセンノシド A が含有されているセンナエキス錠を服用しても効果が得られない例において大黄甘草湯への切り替えで効果がみられる場合も散見される。

Lindberg らのガイドラインによるとセンナエキス錠は便秘症の治療薬として推奨されている²⁰⁾。また、便秘症に対するレビュー報告では、浸透圧性下剤として酸化マグネシウムの使用を推奨するとの記載がある²¹⁾。よって、第一選択薬としてはこれらの薬剤を使用する機会が多い。しかし、これらの薬剤のみでは効果の出ない症例に临床上よく遭遇する。それにもかかわらず、便秘症治療薬の併用や、便秘症治療薬不応例に対する便秘症治療薬の切り替えに関しては、有効性や安全性の情報が少ない。

そこで、本研究では大黄甘草湯の他剤不応性便秘症に対する臨床効果について検討した。

第2節 方法

1. 対象

本研究の対象期間は、2012年5月1日から2015年4月30日とした。対象患者は当院入院中で便秘症に対して酸化マグネシウムが投与されたにもかかわらず効果がなく、その後、ツムラ大黄甘草湯エキス顆粒（医療用）（以下、大黄甘草湯）が追加投与された症例（MgO resistance group）とした。また、当院入院中で便秘症に対してセンナエキス錠（アジャストA コーワ錠40mg: 興和株式会社）が投与されたにもかかわらず効果が無く、ツムラ大黄甘草湯エキス顆粒（医療用）へ変更になった症例（Senna resistance group）についても検討を行った。

以上の定義を満たす症例を電子カルテより抽出して対象患者とした。また、対象患者の年齢、身長、体重、大黄甘草湯の投与量、併用薬、既往歴、Aspartate aminotransferase: AST、Alanine aminotransferase: ALT、Total bilirubin: T-Bil、血清クレアチニン値（以下、Cre）、Blood urea nitrogen: BUN、Na、K、Clなどを電子

カルテより後方視的に抽出した。

2. 大黃甘草湯の効果の比較

対象患者について電子カルテより、大黃甘草湯投与前後 1 週間の排便回数を抽出し、大黃甘草湯投与の前後で比較した。

3. 大黃甘草湯の副作用の判定

対象患者について電子カルテより、服用後の副作用である下痢、腹痛について調査した。これらを Common Terminology Criteria for Adverse Events (以下、CTCAE) v4.0 - JCOG 2016 年 3 月 10 日版を用いて評価した。さらに、大黃甘草湯の投与前、投与後 3 日後、投与後 1 週間後の臨床検査値の変化を比較した。

4. 統計解析

統計解析には EZR version1.26²²⁾ を用い、大黃甘草湯の効果比較には Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて統計解析を行い、有意水準は 5%とした。

大黃甘草湯の投与前、投与 3 日後、投与 1 週間後の検査値の変化は Friedman の検定を用いて統計解析を行い有意水準は 5%とした。

5 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施されており、大垣市民病院倫理委員会の承認(2016 年 6 月 24 日承認)を得て行った。

第3節 結果

1. 患者背景

対象期間において MgO resistance group は 16 例であった。内訳は男性 11 例、女性 5 例、年齢中央値 70.5 歳（四分位範囲：65.0-77.0）、大黄甘草湯投与前の最終排便は中央値 3.5 日前（四分位範囲：2.0-6.0）であった。

対象期間において、Senna resistance group は 26 例であった。内訳は、男性 14 例、女性 12 例、年齢中央値 72.0 歳（四分位範囲：68.00-77.75）、大黄甘草湯切換え前の最終排便は中央値 4.0 日前（四分位範囲：2.0-6.0）であった。患者背景について Table 1 に示した。また、Senna resistance group のセンナエキス錠服用量中央値 2.0 錠（四分位範囲：2.0-2.0）であった。

Table 1 Baseline characteristics of the patients

	MgO resistance group n = 16	Senna resistance group n = 26
Age	71 (65-77)	72 (68-78)
Male	11	14
Female	5	12
Weight (kg)	53 (49-64)	51 (42-60)
Height (cm)	160 (154-166)	157 (151-163)
Last bowel movement (days ago)	3.5 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-6.0)

2. 大黄甘草湯の酸化マグネシウム不応例に対する効果

大黄甘草湯投与後の反応便の中央値は 1.0 日後（四分位範囲：1.0-1.0）であった。大黄甘草湯の投与前 1 週間の排便回数は中央値 2.5 回（四分位範囲：1.0-3.0）であったのに対して、大黄甘草湯の投与後 1 週間の排便回数は中央値 7.5 回（四分位範囲：5.0-11.0）であり有意に排便回数の上昇を認めた。（ $P < 0.001$ ）（Fig. 1）。

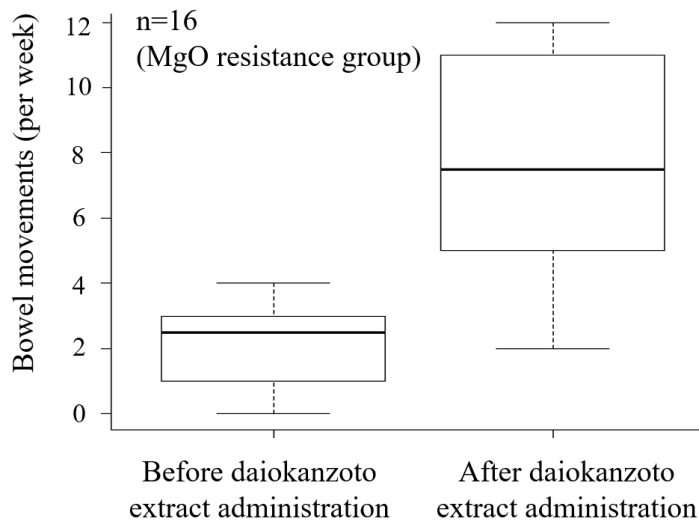


Fig. 1 Bowel movements per week in the MgO resistance group

The median bowel movement frequency 1 week before Daiokanzoto extract administration was 2.5 (interquartile range: 1.0-3.0). One week after Daiokanzoto extract administration, the frequency significantly ($P < 0.001$) increased to 7.5 (interquartile range: 5.0-11.0).

3. 大黃甘草湯のセンナエキス不応例に対する効果

大黃甘草湯投与後の反応便の中央値は 1.0 日後（四分位範囲：1.0-1.0）であった。センナエキス錠から大黃甘草湯への変更前 1 週間の排便回数は中央値 2.0 回（四分位範囲：1.0-4.0）であったのに対して、大黃甘草湯の投与後 1 週間の排便回数は中央値 8.5 回（四分位範囲：7.0-14.0）であり有意に排便回数の上昇を認めた ($P < 0.001$) (Fig 2)。大黃甘草湯の投与量中央値 3.0 包（四分位範囲：3.0-3.0）であった。

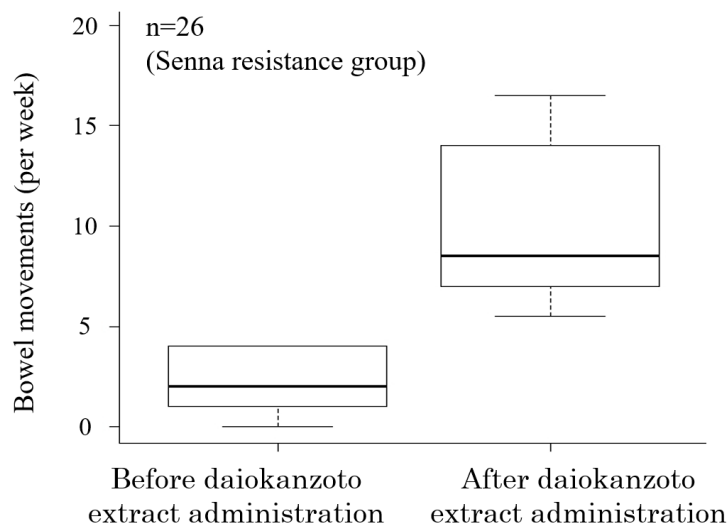


Fig. 2 Bowel movements per week in the Senna group

The median bowel movement frequency 1 week before the Daiokanzoto extract treatment was 2.0 (interquartile range: 1.0-4.0), which significantly ($P < 0.001$) increased to 8.5 (interquartile range: 7.0-14.0) 1 week after the administration of Daiokanzoto extract.

4. 大黃甘草湯の副作用

副作用は両例合わせて下痢が 4 例 (9.5%)、そのうち腹痛が 1 例 (2.4%) みられた。いずれも軽症 (Grade 1) であった。MgO resistance group において大黃甘草湯の投与前、投与 3 日後、投与 1 週間後の検査値は有意差があったものはなかった (Table 2)。Senna resistance group において大黃甘草湯の投与前、投与 3 日後、投与 1 週間後の検査値において ALT が有意に低下していた ($P < 0.01$) (Table 3)。

Table 2 Clinical laboratory data in the MgO resistance group

MgO resistance group				
	Prior to administration	Administered three days after	Administered one week after	P-value
Na (mEq/L)	137 (136-139)	136 (136-139)	137 (137-138)	0.62
K (mEq/L)	4.3 (4.1-4.5)	4.4 (4.1-4.6)	4.3 (4.1-4.5)	0.85
Cl (mEq/L)	103 (100-106)	104 (101-106)	104 (102-106)	0.88
AST (IU/L)	21 (15-27)	19 (13-27)	18 (14-25)	0.78
ALT (IU/L)	19 (14-26)	18 (16-33)	15 (11-30)	0.61
T-Bil (mg/dl)	0.6 (0.5-0.8)	0.6 (0.5-0.8)	0.5 (0.4-0.6)	0.086
BUN (mg/dl)	17 (14-20)	17 (15-22)	15 (13-18)	0.12
Cre (mg/dl)	0.6 (0.6-0.9)	0.7 (0.6-1.0)	0.7 (0.6-0.9)	0.19

Data are expressed as median (quartile range). Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-Bil, total bilirubin; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine.

Table 3 Clinical laboratory data of the Senna resistance group

Senna resistance group				
	Prior to administration	Administered three days after	Administered one week after	P-value
Na (mEq/L)	138 (135-140)	138 (134-140)	139 (138-141)	0.13
K (mEq/L)	4.1 (3.7-4.5)	4.1 (3.8-4.6)	4.1 (3.6-4.6)	0.57
Cl (mEq/L)	102 (100-106)	102 (99-106)	104 (102-105)	0.56
AST (IU/L)	23 (19-34)	20 (15-34)	20 (13-30)	0.074
ALT (IU/L)	21 (13-33)	18 (12-28)	15 (11-34)	0.0039
T-Bil (mg/dl)	0.5 (0.4-0.8)	0.5 (0.4-0.6)	0.4 (0.3-0.7)	0.98
BUN (mg/dl)	19 (15-23)	15 (11-22)	15 (10-19)	0.15
Cre (mg/dl)	0.7 (0.6-0.9)	0.6 (0.5-0.9)	0.6 (0.5-0.9)	0.95

Data are expressed as median (quartile range). Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-Bil, total bilirubin; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine.

第4節 考察

便秘症の治療において一剤では効果を示さずに治療に難渋し、薬剤追加や薬剤切換えになる症例も多い。よって、二次選択薬に関する情報が必要である。大黄甘草湯は本邦で一般的に用いられる下剤であるが、その臨床効果を調査している報告は少ない。本研究において、大黄甘草湯は酸化マグネシウム不応例への上乗せ効果があることが考えられた。酸化マグネシウムは便秘症に対してよく処方されている薬剤であるが、高齢者などに漫然と投与されている症例も散見される。酸化マグネシウムは浸透圧性下剤であり、腸内で炭酸マグネシウムとなり、腸内で水分の再吸収に抑制的に働き、腸管内容物が膨張し、腸管に機械的な刺激を与え排便を容易にし、緩下剤としての効果を発揮する。よって、腸の蠕動運動が低下して起こる高齢者などの便秘症では酸化マグネシウムでは効果が十分に発揮されないと考えられる。そこで大黄甘草湯を投与することで、主成分であるセンノシド A が蠕動運動を亢進させ、便秘が改善されたと考えられる。

センナエキス錠はセンノシド A とセンノシド B を 1 錠あたりに 6.0~10.0 mg 含有している（興和株式会社提供社内資料）。大黄甘草湯の投与前に服用していたセンノシド錠の中央値は 2 錠であることから、12.0~20.0 mg のセンノシドを服用していたこととなる。一方で大黄甘草湯にはセンノシド A とセンノシド B が 1 包あたり 2.9 mg 含有している（株式会社ツムラ提供社内資料）。センナエキス錠から切り替えた大黄甘草湯の投与量中央値は 3 包であることから 8.7 mg のセンノシドを服用していたこととなる。故にセンナエキス錠から大黄甘草湯への切り替え前後で比べるとセンノシドの量は減少している。しかし、センナエキ

ス錠不応例においても大黃甘草湯の効果がみられた。その理由としては下記のことを考えられる。大黃甘草湯は大黃と甘草から成る。大黃の主成分はセンノシド A、甘草の主成分はグリチルリチンである。センノシド A はレインアンスロンへ代謝活性化され便秘改善作用を示す²³⁻²⁵⁾。松井らは、甘草に含まれるリクイリチンがセンノシド A からレインアンスロンへの代謝活性化を促進することを報告している^{26,27)}。また、高山らは大黃中のレインがセンノシド A からレインアンスロンへの代謝活性化を促進することを報告している²⁸⁾。つまり、センノシド A を服用しても効果がなかった症例に対して、大黃甘草湯への切り替えで効果があったことは、センノシド A の作用だけではなく、甘草中の成分もしくは、大黃中のセンノシド A 以外の成分が関与している可能性が推察された。また、大黃甘草湯の副作用は少なく軽度であった。排便状況に合わせて調整して服用することができれば、副作用の発現を減少することができると考えられる。Senna resistance group の大黃甘草湯後の検査値において ALT が有意に低下していたが、基準値内であり臨床上有意な変化ではないと考えられる。

今回の検討では、ツムラ社の漢方エキス顆粒を用いて行った。本邦には同一名称で生薬の量等の異なる他社製品（オースギ社、クラシエ社など）が存在する。他社製品においても、この研究結果が適応可能かどうかについては十分慎重に判断する必要がある。

以上の事から、大黃甘草湯はマグネシウム製剤不応性の便秘症とセンナエキス錠不応性の便秘症に対して効果的であり、二次的な治療薬として良い選択肢となり得る可能性が示唆された。

第2章

便秘症における大黄甘草湯とルビプロストンの有効性、安全性および医療経済性に関する比較検討

第1節 諸言

アメリカにおける無作為化抽出したコホート研究では成人の慢性便秘症の有病率は16%と報告されている¹⁶⁾。田村らの報告によると、機能的消化器障害に関する診断、治療などを概念化した Rome III 基準により、本邦の成人の28%が便秘症と診断される²⁹⁾。慢性便秘症は65歳以上で有病率が増加し、身体的、精神的に quality of life (QOL) に大きな影響を与えることが報告されている¹⁷⁾。本邦には昔から多くの便秘治療薬があり、便秘薬を常用している患者も少なくない。65歳以上の高齢者が総人口の25%以上を占める本邦では、医療費が重大な財政負担となっている³⁰⁻³²⁾。

大黄甘草湯は本邦で使用されている便秘治療薬で、大黄と甘草から成る漢方である。大黄甘草湯の便秘に対する作用は、大黄に含まれる成分であるセンノシド A が経口投与で胃、小腸では吸収されずに大腸まで移行し、腸内細菌による代謝をうけて生成したレインアンスロンが大腸壁を刺激して蠕動運動を増加させ、便秘改善効果をもたらす^{23,24)}。また、甘草に含まれるリクイリチン、リクイリチンアピオシドはセンノシド A の代謝を増強させるため、大黄と甘草を併用することで排便効果を高めることが報告されている^{26,27)}。さらに、高山らの報告では、大黄中のレインがセンノシド A の代謝活性化を促進することが報告されている²⁸⁾。大黄甘草湯は、臨床二重盲検試験で便秘に有効であることが示されている³³⁾。

一方、ルビプロストンは小腸の腸液を増加させ便を柔らかくし、排便促進させるクロライドチャンネルアクチベーターであり、新規の便秘治療薬である³⁴⁾。Lindberg らの便秘症ガイドラインにおいて、ルビプロストンが推奨されているのに対し、大黄甘草湯は推奨されるに至っていない²⁰⁾。また、大黄甘草湯と他の便秘症治療薬の治療効果について比較検討されている報告がない。

本研究では、本邦で使用されている大黄甘草湯とルビプロストンの有効性、安全性、医療経済性について検討した。

第 2 節 方法

1. 対象

本研究の対象期間は 2012 年 11 月 1 日から 2016 年 5 月 31 日とした。対象患者は当院に入院中でツムラ大黄甘草湯エキス顆粒（医療用）またはルビプロストンが新規投与された便秘症症例とした。便秘症の定義は、医師によって便秘症と診断された症例とした。ただし、電子カルテ上に排便回数についてデータがない患者、消化管の器質的疾患がある患者、大黄甘草湯またはルビプロストン投与前後の日数が 5 日未満の患者、大黄甘草湯またはルビプロストンの投与前一週間の排便回数が 4 回以下でない患者、大黄甘草湯またはルビプロストンを屯用する患者、大黄甘草湯またはルビプロストン投与後に他の便秘治療薬が追加処方された患者は除外されるように基準を設けた。

大黄甘草湯が投与された症例は対象期間中に 138 例あり、大黄甘草湯投与前後の日数が 5 日未満の 38 例、大黄甘草湯の投与前一週間の排便回数が 4 回以下でない 54 例、大黄甘草湯を屯用した 2 例を除外した。ルビプロストンが投与された症例は対象期間中に 74 例あり、ルビプロストン投与前後の日数が 5 日未満

5 例、ルビプロストンの投与前一週間の排便回数が 4 回以下でない 17 例を除外した。大黄甘草湯が投与された対象症例、大黄甘草湯群は 44 例、ルビプロストンが投与された対象症例、ルビプロストン群が 52 例であった。

また、対象症例について電子カルテより、臨床所見（年齢、性別、身長、体重）、血液所見（AST、ALT、T-Bil、Cre、BUN、Na、K、Cl）、大黄甘草湯またはルビプロストンの投与量、診断名、併用薬、既往歴、排便回数、下痢、腹痛、悪心、嘔吐の有無を後方視的に抽出した。

2. 大黄甘草湯とルビプロストンの効果の比較

投与前 1 週間と投与後 4 週目までの 1 週間あたりの排便回数を大黄甘草湯群とルビプロストン群で比較した。

3. 大黄甘草湯とルビプロストンの副作用の比較

投与後 4 週間において、主な副作用である下痢、腹痛、悪心、嘔吐のカルテ記載の有無を大黄甘草湯群とルビプロストン群で比較した。また、投与前と投与後 1 週間での臨床検査値を Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (Japan Clinical Oncology Group, 2016)を用いて評価し、大黄甘草湯群とルビプロストン群で比較検討した。

4. 大黄甘草湯とルビプロストンの医療経済的比較

投与開始後 1 週間の併用薬を含めた便秘症治療薬の投与量の中央値と薬価を乗じることにより、便秘症の薬剤費を算出して大黄甘草湯群とルビプロストン群で比較した。なお、薬価は本邦の厚生労働省に定められた薬価基準（2016 年）

を用いた。薬価は大黄甘草湯エキス顆粒 1g あたり 5.3 円、ルビプロストン 24 μ g 1 カプセルあたり 161.1 円、酸化マグネシウム細粒 83%1g あたり 12.6 円、酸化マグネシウム錠 330 mg 1 錠あたり 5.8 円、センナエキス錠 1 錠あたり 5.8 円、ピコスルファートナトリウム内用液 0.75%1mL あたり 9.8 円、ピコスルファートナトリウム錠 2.5 mg 1 錠あたり 5.8 円であった。

5. 統計解析

統計解析には EZR version1.26²²⁾ を用いた。大黄甘草湯群とルビプロストン群の排便回数、臨床検査値、薬剤費の比較を Mann-Whitney の *U* 検定を用いて統計解析を行った。副作用の有無の比較は Fisher の正確確率検定を用いて統計解析を行った。検定の有意水準は全て 5%とした。

6. 倫理的配慮

本研究は大垣市民病院倫理委員会の承認を得て行った (20170126-2)。

第3節 結果

1. 患者背景

年齢、性別、身長、体重、BMI において、大黄甘草湯群とルビプロストン群で有意な差は見られなかった (Table 4)。脳血管イベント既往の患者が大黄甘草湯群 3 人とルビプロストン群 15 人で、ルビプロストン群で有意に多かった ($P < 0.01$)。糖尿病、パーキンソン病の既往、オピオイド投与について有意な差は見られなかった。大黄甘草湯群とルビプロストン群における便秘症治療薬の併用投与は、酸化マグネシウム定期内服がルビプロストン群と比較して大黄甘草湯

群で有意に多かった ($P < 0.01$)。センナエキス錠の定期内服または頓服、ピコスルファートナトリウムの頓服、大黃甘草湯以外の便秘症治療に用いられる漢方 (大建中湯 $n = 2$ 、潤腸湯 $n = 1$ 、麻子仁丸 $n = 2$) の定期内服において有意な差は見られなかった。

Table 4 Patient background

	Daiokanzoto group (n = 44)	Lubiprostone group (n = 52)	P-value
Age ≥ 65	35	47	0.156
Age < 65	9	5	
Sex (M/F)	27/25	27/17	0.41
Height (cm)	158.9 (152.4-166.5)	156.0 (150.0-163.7)	0.23
Body weight (kg)	53.4 (44.6-63.2)	52.0 (47.1-60.0)	0.89
BMI	21.4 (18.7-24.1)	21.9 (19.5-24.6)	0.52
Final bowel movement (days ago)	4 (2-6)	3 (2-5)	0.18
Constipation risk factor			
Cerebrovascular events	3 (6.8%)	15 (28.8%)	< 0.01
Diabetes	7 (15.9%)	11 (21.2%)	0.6
Opioid use	3 (6.8%)	4 (7.7%)	1
Parkinson's disease	0 (0.0%)	2 (3.8%)	0.5
Concomitant drug			
Regular use magnesium oxide	38 (86.3%)	13 (25%)	< 0.01
Regular use Kampo extract	0 (0.0%)	5 (9.6%)	0.06
Regular use senna extract	4 (9.1%)	9 (17.3%)	0.37
As needed use of senna extract	3 (6.8%)	11 (21.1%)	0.07
As needed use of sodium picosulfate	6 (13.6%)	5 (9.6%)	0.75

Data for height, weight, BMI, and final bowel movement are expressed as median (quartile range). M, male; F, female; BMI, body mass index.

2. 大黃甘草湯とルビプロストンの効果の比較

投与前 1 週間の排便回数の中央値 (四分位範囲) は大黃甘草湯群 2.0 (1.0-4.0) 回、ルビプロストン群 1.50 (0.75-3.00) 回であった ($P = 0.08$)。投与後 1 週目の排便回数の中央値 (四分位範囲) は大黃甘草湯群 8.5 (6.0-12.0) 回、ルビプロストン群 5.0 (3.0-7.0) 回と大黃甘草湯群のほうが有意に多かった ($P < 0.01$; Fig.

3)。投与後2週目の排便回数の中央値(四分位範囲)は大黃甘草湯群 8.0(5.3-10.8)回、ルビプロストン群 4.0(3.0-8.5)回と大黃甘草湯群のほうが有意に多かった($P < 0.01$; Fig.3)。投与後3週目と4週目の排便回数の中央値(四分位範囲)はそれぞれ大黃甘草湯群で 9.5(3.5-13.0)回と 8.5(5.5-12.5)回、ルビプロストン群で 4.5(3.0-7.5)回と 7.0(3.0-9.0)回であった。それぞれ有意な差はなかった($P = 0.10, 0.30$; Fig. 3)。

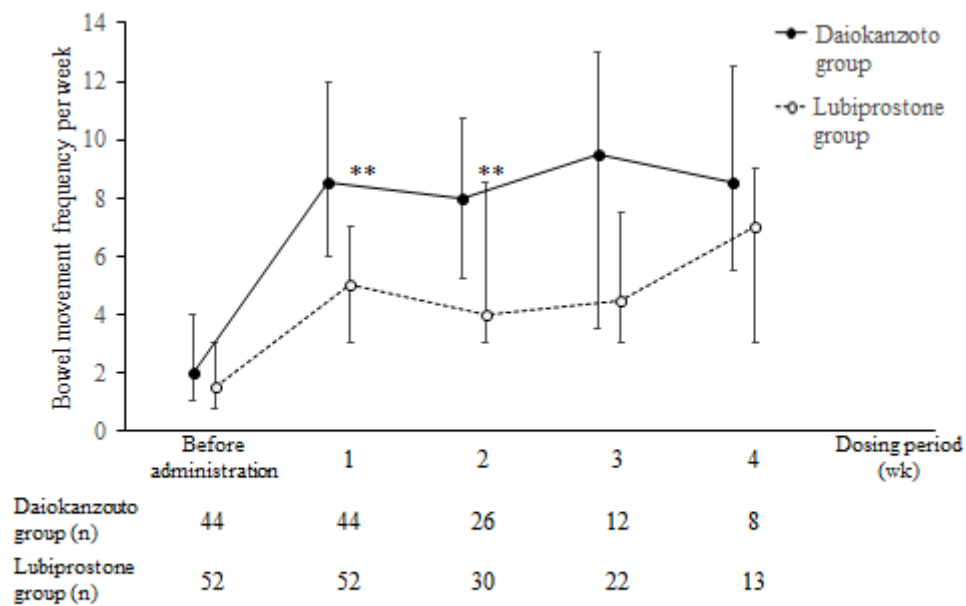


Fig.3 Changes in the bowel movements frequency per week before and after drug administration in the Daiokanzoto group and Lubiprostone group

The number of bowel movements per week before drug administration and up to 4 weeks after drug administration is indicated by the median (quartile range). p -values < 0.01 according to Mann-Whitney U test are indicated by **. Since the number of cases according to exclusion criteria decreased, the number of cases per week in the Daiokanzoto group and the Lubiprostone group are shown.

3. 大黃甘草湯とルビプロストンの副作用の比較

副作用は下痢が大黃甘草湯群 4 例 (9.1%)、ルビプロストン群 17 例 (32.7%) であり、大黃甘草湯群で有意に少なかった ($P < 0.01$; Table 5)。腹痛、悪心、嘔吐については両群間において差がなかった。

大黃甘草湯とルビプロストンの投与前の臨床検査値において、ALT がルビプロストン群で有意に低かったが、基準範囲内であった ($P < 0.01$; Table 6)。AST、T-Bil、Cre、BUN、Na、K、CL については、大黃甘草湯群とルビプロストン群で有意な差はなかった。投与後の臨床検査値において、大黃甘草湯群とルビプロストン群で有意な差はなかった (Table 7)。

Table 5 Side effects after administration of daiokanzoto group and lubiprostone group

	Daiokanzoto group (n = 44)	Lubiprostone group (n = 52)	P-value
diarrhea	4 (9.1%)	17 (32.7%)	< 0.01
Abdominal pain	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0.46
nausea	5 (11.4%)	5 (9.6%)	1
vomiting	1 (2.3%)	3 (5.8%)	0.62

Table 6 Laboratory test values before drug administration of daiokanzoto group and lubiprostone group

	Daiokanzoto group (n = 44)	Lubiprostone group (n = 52)	P-value
Na (mEq/L)	138 (135.8-140)	138 (136-140.3)	0.48
K (mEq/L)	4.1 (3.9-4.5)	4.1 (3.7-4.4)	0.28
Cl (mEq/L)	102 (100-106)	103 (100.8-107)	0.37
AST (IU/L)	21 (15-30.8)	21 (15-26.3)	0.54
ALT (IU/L)	19.5 (12.8-27)	13.5 (9.8-18)	< 0.01
T-Bil (mg/dL)	0.55 (0.4-0.8)	0.5 (0.4-0.7)	0.84
BUN (mg/dL)	17.8 (14.5-22.7)	15.3 (12.2-20.9)	0.16
Cre (mg/dL)	0.64 (0.57-0.94)	0.73 (0.54-0.99)	0.63

Data are expressed as median (quartile range). Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-Bil, total bilirubin; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine.

Table 7 Laboratory Test Values 1 Week after Drug Administration in the Daiokanzoto Group and Lubiprostone Group

	Daiokanzoto group (n = 44)	Lubiprostone group (n = 52)	P-value
Na (mEq/L)	138 (137-139)	138 (136-140)	0.83
K (mEq/L)	4.3 (3.8-4.5)	4.0 (3.6-4.5)	0.41
Cl (mEq/L)	104 (102-106)	105 (100-106.5)	0.69
AST (IU/L)	18.5 (13-28.5)	21 (17-31)	0.20
ALT (IU/L)	15 (11-34)	16 (9-27)	0.98
T-Bil (mg/dL)	0.5 (0.3-0.6)	0.5 (0.4-0.7)	0.60
BUN (mg/dL)	14.6 (11.0-18.9)	15.8 (11.2-28.9)	0.09
Cre (mg/dL)	0.67 (0.56-0.87)	0.69 (0.5-0.99)	0.92

Data are expressed as median (quartile range). Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-Bil, total bilirubin; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine.

4. 大黃甘草湯とルビプロストンの医療経済的比較

併用薬を含めた便秘症にかかった 1 週間の薬剤費の中央値（四分位範囲）は 2016 年の薬価ベースで大黃甘草湯群 631（513-653）円、ルビプロストン群 1431（1135-2344）円であり、大黃甘草湯群で有意に低かった（ $P < 0.01$ ）。

第 4 節 考察

本研究の目的は大黃甘草湯とルビプロストンの有効性、安全性、医療経済性の比較であった。本研究ではルビプロストンよりも大黃甘草湯で投与 1 週目と 2 週目で排便回数が多いことから即効性が高く、排便回数増加作用が大きい可能性が示唆された。ルビプロストンに関しては投与 1 週目から排便回数が増加する報告が存在するが³⁵⁾、大黃甘草湯に関しては見当たらない。本研究結果より、大黃甘草湯はルビプロストンをしのぐ即効性を持つ可能性があり、さらなる検討が必要である。

Nelson らの検討によると、成人の慢性特発性便秘患者における無作為化プラ

セボ対照試験のメタアナリシスでは、週当たりの排便回数の増加についてはピサコジルなどの刺激性下剤のほうが、ルビプロストンなどのクロライドチャンネルアクチベーターより優位であるとの報告がある³⁶⁾。センノシド A を含む大黄甘草湯は刺激性下剤に分類され、本研究の解析を支持するものであると考えられる。大黄甘草湯は主成分であるセンノシド A により腸壁を刺激して蠕動運動を増加させるのに対し、ルビプロストンは局所的に 2 型塩化物チャンネルを活性化させ、腸管内への水分分泌を促進し、便を柔らかくし、腸管内の輸送を高めて排便を促進させる、といった作用機序の違いが排便回数の差に影響した可能性がある。

本研究では、下剤の副作用である下痢についてルビプロストンより大黄甘草湯投与で有意に少なかったことから大黄甘草湯の安全性が示唆された。その理由として、下記の作用機序が影響したと考えられる。大黄甘草湯の主成分の甘草は消化性潰瘍、C 型肝炎、および肺および皮膚疾患の治療のために主に使用される伝統的な生薬である。甘草はトリテルペンサポニン、フラボノイド、イソフラボノイドおよびカルコンを含む多くの成分が単離されている³⁷⁾。その中でも主な生物学的活性成分とされるグリチルリチン酸は大腸菌毒素による下痢を抑制し³⁸⁾、炎症性サイトカインの抑制や調節サイトカインの増加により大腸炎を改善する³⁹⁾ といった報告がある。つまり大黄甘草湯の下痢が少ないという結果はグリチルリチン酸の腸保護作用が関与した可能性が考えられる。

さらに大黄甘草湯による有害事象に重篤なものはなく、投与量調節により改善可能であった。有害事象回避のために、患者に合わせた用法用量の調節が重要であると考えられる。また、ルビプロストンによる下痢の発現は承認時の安全性評価において 30%であり、本研究では 32.7%とほとんど違いはみられなかつ

た。ルビプロストンによる悪心の発現は承認時の安全性評価において 23%と報告されているが、本研究では 9.6%に留まった。これは後ろ向き研究による悪心のカルテ記載抽出が困難だったことによるものと考えられる。

本研究では、1週間の薬剤費がルビプロストンに比べて、大黄甘草湯投与で有意に低く、効果は同等もしくは大黄甘草湯の方がよいため、大黄甘草湯の積極的な使用が、近年、問題視される医療費削減に貢献できることが示唆された。

本研究の限界としては後ろ向き研究であり、患者背景が調整できなかったこと、QOL について評価ができなかったことが挙げられる。また、便秘症治療併用薬として、ルビプロストン群と比較して大黄甘草湯群で酸化マグネシウムの併用が有意に多かったため、大黄甘草湯の有効性評価には注意する必要がある。さらに、大黄甘草湯またはルビプロストン投与後に他の便秘治療薬が追加処方された患者は除外されるように基準を設けたため、医療経済的比較において薬剤費が安く算出されている可能性がある。今回の検討では、ツムラ社の漢方エキス顆粒を用いて行った。本邦には同一名称で生薬の量等の異なる他社製品（オースギ社、クラシエ社など）が存在する。他社製品においても、この研究結果が適応可能かどうかについては十分慎重に判断する必要がある。

本研究では、大黄甘草湯は、ルビプロストンと比較して便秘症に対して即効性があり、副作用は少なく、医療経済的観点から有用であることが示唆された。

第3章

大建中湯の機能性便秘に対する有効性、安全性および用量による臨床効果の違いについての検討

第1節 緒言

本邦においては人口の28%が慢性便秘症と言われている²⁹⁾。慢性便秘症の世界的な有病率は約14%であり⁴⁰⁾、そのうち機能性便秘症は4.6%にみられる⁴¹⁾。機能性便秘症の特徴的な症状として、排便回数の頻度が低いことと排便困難感が挙げられる。生活習慣・排便習慣・薬物の使用などの要因が機能性便秘症に影響を与える可能性がある³²⁾。また、機能性便秘症は神経学的状態または心理学的状態に起因し、腸関連の炎症と相関関係がある可能性がある^{42,43)}。

Lindberg らの作成した World Gastroenterology Organisation のガイドラインによると慢性便秘症の治療として、ラクツロース、ビスコジルおよびルビプロストンなどが推奨されている²⁰⁾。これらの作用機序は、浸透圧により便を膨張させる・大腸を化学的に刺激する・腸液を増加させ便を柔軟化するなどであり、いずれの作用機序も、物理的刺激または化学的刺激による二次的な蠕動運動亢進である。しかし、多様な因子により生じた機能性便秘症において、作用機序が単純化された西洋薬による治療では、臨床効果が制限されるとの意見もある⁴⁴⁾。この欠点を補完するために、全体論的アプローチをもとに漢方薬を使用することが機能性便秘症の改善に寄与する可能性がある⁴⁵⁾。慢性便秘症治療ガイドラインに漢方薬の記載はないが、本邦においては便秘症の治療に漢方薬を使用することは稀ではない。

大建中湯は本邦においてもっとも処方される漢方薬のひとつである⁴⁶⁾。大建

中湯は血行を促進し蠕動運動を亢進する漢方薬であり、術後イレウスの予防や機能性便秘の治療に用いられる^{47,48)}。さらに、大建中湯は気虚や冷えを改善する目的でも使用され、西洋薬にはない作用で全体論的アプローチを可能にしている⁴⁹⁾。大建中湯は便秘症に対する自己評価スケールを改善することが検討されている⁵⁰⁾。しかし、10例での検討であり、また排便回数の増加について証明されていない。排便回数を改善することにより便秘患者のQOLの改善が見込めるとの報告もあり、排便回数を改善することの有用性についても議論されている⁵¹⁾。

今回の研究の目的は、排便回数に焦点をあてて、大建中湯の便秘に対する有効性と用量による効果の違いについて評価することである。

第2節 方法

1. 対象

本研究の対象期間は、2013年1月1日から2015年12月31日とした。対象患者は当院入院中でツムラ大建中湯エキス顆粒（医療用）（以下、大建中湯）を投与された機能性便秘症例とした。大建中湯の構成は山椒、乾姜、人参、膠飴から成り、大建中湯は山椒 2.0 g、乾姜 5.0 g、人参 3.0 g、の割合で抽出した乾燥エキス 1.25 g に膠飴 10 g を 1 日量（15 g）中に含む。投与前 1 週間の排便回数が 4 回以上の症例、消化管の器質的異常がある症例、大建中湯の投与後に下剤が追加処方された症例、入院日数が大建中湯投与前 7 日未満または大建中湯投与後 7 日未満の症例、小児症例、欠食していた症例を除外した。

以上の定義を満たす症例を電子カルテより抽出して対象患者とした。また、対象患者の年齢、身長、体重、大建中湯の投与量、診断名、併用薬、既往歴、

排便回数、下痢、腹痛、AST、ALT、T-Bil、血清クレアチニン値、BUN、Na、K、CL、Alb、BS、食事摂取量などを電子カルテより後方視的に抽出した。

2. 大建中湯の効果

対象患者について電子カルテより、大建中湯投与前 1 週間 (-7 日~-1 日) と投与後 1 週目 (1 日~7 日)、投与 2 週目 (8 日~14 日)、投与 3 週目 (15 日~21 日)、投与 4 週目 (22 日~28 日) の排便回数を抽出し、大建中湯投与の前後で比較した。

3. 大建中湯の副作用

対象患者について電子カルテより、服用後の副作用である水様便、腹痛、軟便について調査した。さらに、大建中湯の投与前、投与 3 日後、投与 1 週間後の臨床検査値の変化を比較した。

4. Low dose 群と High dose 群との比較

大建中湯の 1 日の投与量が 7.5 g である症例を Low dose 群、大建中湯の 1 日の投与量が 15 g である症例を High dose 群と分類した。対象患者について電子カルテより大建中湯投与前 (-7~-1 日)、投与後 1 週目 (1 日~7 日)、投与 2 週目 (8 日~14 日)、投与 3 週目 (15 日~21 日)、投与 4 週目 (22 日~28 日) の排便回数を抽出し、それぞれを Low dose 群と High dose 群で比較した。

対象患者について電子カルテより、服用後の副作用である水様便、腹痛、軟便について調査した。また、それぞれを、Low dose 群と High dose 群で比較した。

さらに、大建中湯の投与前、投与後 1 週目、投与後 2 週目、投与後 3 週目の臨

床検査値を Low dose 群と High dose 群で比較した。

5. 統計解析

統計解析には EZR version1.26²²⁾ を用い、2 群間での中央値の比較には Mann-Whitney の *U* 検定を用いて統計解析を行った。2 群間での割合の比較には Fisher の正確確立検定を用いて比較した。また、3 群間での中央値の比較には Friedman の検定を行い、有意水準は 5%とした。

6. 倫理的配慮

本研究は大垣市民病院倫理委員会の承認（承認番号 20170727-4）を得て行った。

第 3 節 結果

1. 患者背景

対象期間において全例は 33 例であった。そのうち Low dose 群は 22 例、High dose 群は 11 例であった。試験に登録されたすべての患者の患者背景を Table 8 に詳述した。全例において登録された患者は女性より男性が多かった。Low dose 群と High dose 群の患者背景には差がなかった。

Table 8 Baseline characteristics of patients

Characteristics	Total (n = 33)	Subgroups		P-value
		Low-dose group (n = 22)	High-dose group (n = 11)	
Male	24 (72.7%)	16 (72.7%)	8 (72.7%)	1
Age, years	74 (68-80)	75 (63-80)	74 (72-80)	0.154
Height, cm	161 (155-166)	162 (155-165)	161 (153-166)	0.924
Weight, kg	57 (50-63)	58 (52-64)	52 (44-61)	0.194
BMI, kg/m ²	22 (18-25)	22 (19-25)	20 (17-24)	0.154
Duration of DKT extract administration, days	12 (7-20)	8 (5-15)	18 (10-24)	0.075
Percentage of dietary intake before DKT extract administration, %	60 (50-90)	60 (50-85)	70 (50-85)	0.671
Time since last bowel movement, days	4 (2-6)	4 (2-6)	5 (3-6)	0.714
Concomitant drugs				
Heavy magnesium oxide	21 (63.6%)	14 (63.6%)	7 (63.6%)	1
Senna	17 (51.5%)	10 (45.5%)	7 (36.6%)	0.324
Opioids	4 (12.1%)	3 (13.6%)	1 (9.0%)	0.706
Chemotherapy	4 (12.1%)	2 (9.0%)	2 (18.2%)	0.450
Complications				
Parkinson's disease	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Cerebral vascular disease	5 (15.2%)	5 (22.7%)	0 (0%)	0.086
Diabetes	8 (24.2%)	5 (22.7%)	3 (27.3%)	0.773
Laboratory data				
Na (mEq/L)	139 (136-141)	139 (136-141)	141 (138-142)	0.273
K (mEq/L)	4.2 (4.0-4.5)	4.2 (3.9-4.4)	4.4 (4.1-4.5)	0.893
Cl (mEq/L)	102 (100-105)	103 (99-105)	102 (101-104)	0.863
AST (IU/L)	20 (18-24)	20 (18-24)	20 (18-25)	0.968
ALT (IU/L)	16 (12-23)	18 (12-26)	14 (10-18)	0.087
T-Bil (mg/dL)	06 (0.4-0.7)	05 (0.4-0.8)	0.6 (0.41-0.7)	0.809
BUN (mg/dL)	16 (14-20)	17 (14-22)	15 (13-16)	0.231
Cre (mg/dL)	0.8 (0.6-1.0)	0.8 (0.6-1.0)	0.9 (0.6-1.0)	0.633
Alb (g/dL)	3.4 (3.3-3.7)	3.4 (3.3-3.8)	3.4 (3.2-3.7)	0.901
BS (mg/dL)	112 (97-137)	115 (102-137)	109 (97-141)	1

DKT, Daikenchuto; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-Bil, total bilirubin; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; Alb, albumin; BS, blood sugar.

2. 大建中湯の効果

全例において、大建中湯投与前 1 週間 (-7~-1 日) の排便回数は中央値 2.0 回 (四分位範囲 1.0-2.0) に対して、大建中湯投与後 1 週間 (1~7 日) の排便回数は中央値 5.0 回 (四分位範囲 4.0-7.0)、大建中湯投与後 2 週目の 1 週間 (8~14 日) の排便回数は中央値 5.5 回 (四分位範囲 3.0-10.0)、大建中湯投与後 3 週目の 1 週間 (15~21 日) の排便回数は中央値 3.0 回 (四分位範囲 2.5-8.0)、大建中湯投与後 4 週目の 1 週間 (22~28 日) の排便回数は中央値 7.0 回 (四分位範囲 4.5-8.0) であり、いずれも有意に増加した。(Fig. 4) また、大建中湯投与前と比べて、投与後は排便回数が持続的に増加していた。(Fig. 4)

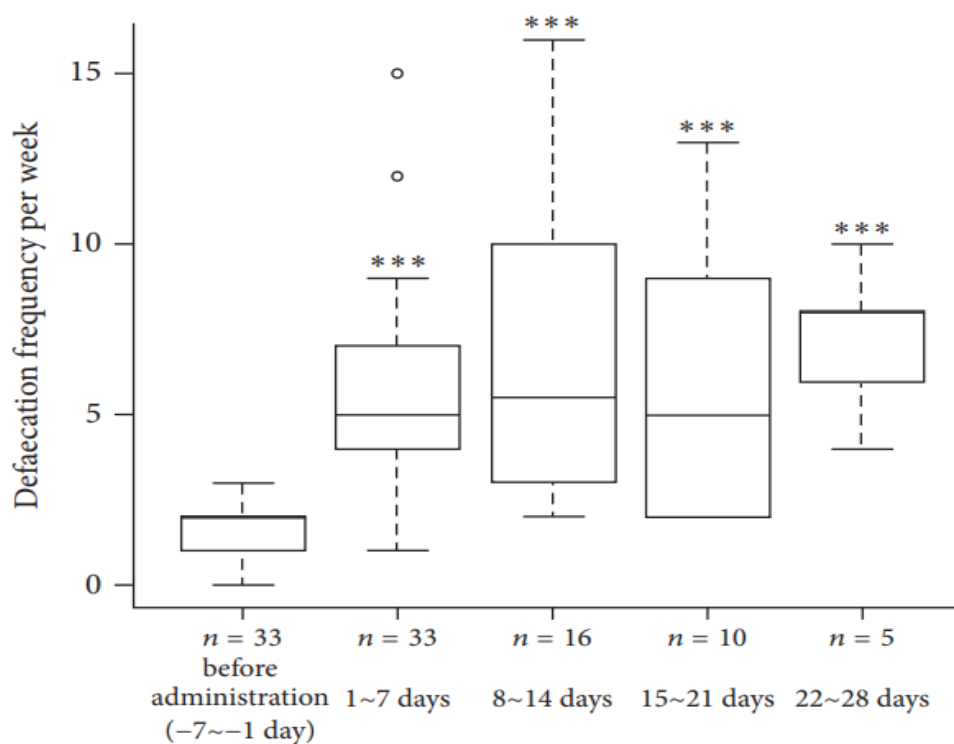


Fig. 4 Box plot of defaecation frequency per week before and after Daikenchuto (DKT) extract administration.

The box includes observations from the 25th to 75th percentile, and the horizontal line within the box represents the median value. *** indicates significance compared to values before DKT extract administration ($P < 0.01$).

3. 大建中湯の副作用

水様便が1例(3%)、軟便が1例(3%)、腹痛が0例(0%)であった(Table 9)。

いずれも投与中止することなく投与継続で改善した。大建中湯の投与前、投与3日後、投与1週間後の臨床検査値に有意な差はなかった(Table 10)。

Table 9 Side effects of DKT extract administration

Adverse event	Total (n = 33)	Subgroups		P-value
		Low-dose group (n = 22)	High-dose group (n = 11)	
Watery stools	1 (3%)	1 (4.5%)	0	1
Abdominal pain	0	0	0	1
Loose stools	1 (3%)	0	1 (9%)	0.33

DKT, Daikenchuto.

Table 10 Clinical laboratory data of patients

	Prior to DKT extract administration	Three days after DKT extract administration	One week after DKT extract administration	P-value
Na (mEq/L)	139 (136-141)	137 (134-140)	139 (137-140)	0.318
K (mEq/L)	4.2 (4.0-4.5)	4.2 (3.8-4.6)	4.4 (3.9-4.7)	0.0657
Cl (mEq/L)	102 (100-105)	101 (99-105)	102 (99-105)	0.123
AST (IU/L)	20 (18-24)	18 (13-28)	21 (16-27)	0.927
ALT (IU/L)	16 (12-23)	13 (11-23)	18 (11-25)	0.513
T-Bil (mg/dL)	0.6 (0.4-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.4-0.7)	0.284
BUN (mg/dL)	16 (14-21)	19 (15-26)	15 (10-24)	0.368
Cre (mg/dL)	0.82 (0.62-1.0)	0.7 (0.6-1.0)	0.7 (0.6-0.9)	0.744
Alb (g/dL)	3.4 (3.3-3.7)	3.2 (2.7-3.8)	3.2 (2.9-3.5)	0.135
BS (mg/dL)	112 (97-137)	101 (91-134)	105 (98-119)	0.607

DKT, Daikenchuto; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-Bil, total bilirubin; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; Alb, albumin; BS, blood sugar.

4. Low dose 群と High dose 群の比較

Low dose 群と High dose 群の大建中湯投与前の排便回数に差は認められなかった。(Fig. 5) 大建中湯の投与 1 週目 (1~7 日) において、High dose 群の排便回数は中央値 7.0 回 (四分位範囲 5.5-9.0)、Low dose 群の排便回数は中央値 4.0 回 (四分位範囲 3.0-6.0) であり、High dose 群は Low dose 群に比べて有意に排便回数が増加した。(Fig. 5) 大建中湯の投与 2 週目 (8~14 日) において、High dose 群の排便回数は中央値 9.0 回 (四分位範囲 6.0-10.25)、Low dose 群の排便回数は中央値 3.0 回 (四分位範囲 2.0-5.0) であり、High dose 群は Low dose 群に比べて有意に排便回数が増加した。(Fig. 5)

水様便は Low dose 群において 1 例認められたが、Low dose 群と High dose 群で差はなかった。(Table 9) 軟便は High dose 群で 1 例認められたが、Low dose 群と High dose 群で差はなかった。(Table 9)

大建中湯投与 2 週目 (8 日~14 日) において High dose 群のアルブミン値は中央値 3.0 (2.6-3.4)、Low dose 群のアルブミン値は中央値 4.0 (四分位範囲 3.8-4.2) であり、High dose 群は Low dose 群に比べて有意にアルブミン値が高かった。(Table 11)

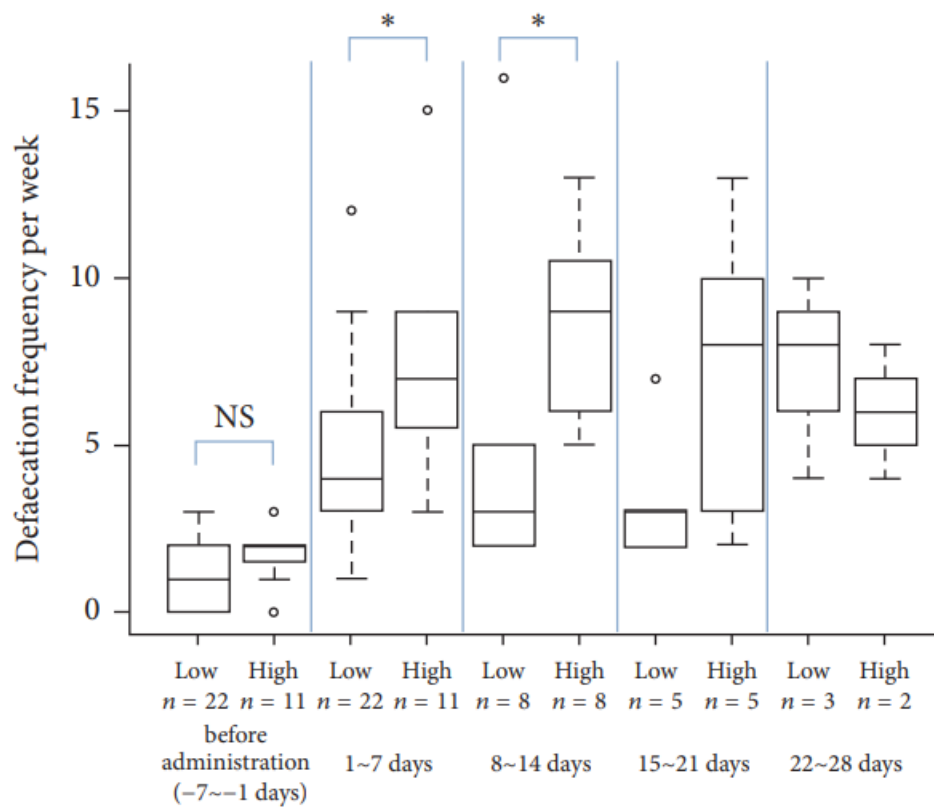


Fig. 5 Defaecation frequency per week was compared between the high- and low-dose groups at each week

* indicates significance compared to values between the high- and low-dose groups ($P < 0.05$). N.S., not significant.

Table 11 Clinical laboratory data in the high- and low-dose groups

	First week of DKT extract administration			Second week of DKT extract administration			Third week of DKT extract administration		
	Low-dose group (n = 22)	High-dose group (n = 11)	P-value	Low-dose group (n = 8)	High-dose group (n = 8)	P-value	Low-dose group (n = 5)	High-dose group (n = 5)	P-value
Na (mEq/L)	139 (137-140)	139 (137-141)	0.938	139 (133-141)	137 (134-142)	0.792	136 (132-137)	138 (137-139)	0.291
K (mEq/L)	4.3 (4.0-4.5)	4.5 (3.9-4.9)	0.615	4.3 (3.8-4.6)	4.6 (4.3-4.8)	0.269	4.7 (4.2-4.9)	4.6 (4-5.5)	1
Cl (mEq/L)	103 (98-105)	101 (100-105)	0.938	103 (99-105)	104 (102-105)	0.792	100 (98-102)	102 (96-105)	0.786
AST (IU/L)	23 (18-35)	17 (15-21)	0.153	24 (19-34)	17 (15-23)	0.131	21 (20-25)	15 (14-18)	0.0668
ALT (IU/L)	21 (13-27)	13 (11-21)	0.315	17 (13-26)	16 (10-18)	0.487	12 (12-18)	12 (12-18)	1
T-Bil (mg/dL)	0.6 (0.4-0.8)	0.5 (0.4-0.5)	0.326	0.5 (0.4-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.283	0.6 (0.6-0.6)	0.7 (0.5-0.8)	1
BUN (mg/dL)	21 (13-24)	11 (10-14)	0.142	17 (15-26)	18 (14-24)	0.779	12 (10-13)	18 (12-26)	0.25
Cre (mg/dL)	0.7 (0.6-1.0)	0.8 (0.6-0.9)	0.91	0.6 (0.5-0.7)	0.7 (0.6-0.9)	0.461	0.5 (0.4-0.6)	0.7 (0.6-0.9)	0.393
Alb (g/dL)	3.2 (2.5-3.3)	3.3 (3.0-4.0)	0.443	3.0 (2.6-3.4)	4.0 (3.8-4.2)	0.0317	3.0 (3.0-3.2)	3.8 (3.8-4.4)	0.0722
BS (mg/dL)	108 (101-121)	99 (98-114)	0.69	133 (125-140)	106 (99-111)	0.2	89 (89-89)	100 (97-102)	0.667

DKT, Daikenchuto; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-Bil, total bilirubin; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; Alb, albumin; BS, blood sugar.

第4節 考察

慢性便秘症は大腸がんのリスク上昇や QOL の低下、そして医療費の増加（1年あたり 1,912 米ドルから 7,522 米ドル）を引き起こす⁵²⁾。つまり、便秘症の適切な治療によってこれらを改善することが出来る可能性がある。

大建中湯はパーキンソン病や妊婦や脳卒中後の便秘症などの限定的な便秘に対して効果があることが報告されている⁵³⁻⁵⁵⁾。また、結城らは大建中湯が慢性便秘症の Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)のうちの便秘と消化不良を有意に改善すると報告している⁵⁰⁾。つまり大建中湯は便秘と消化不良の自己評価を有意に改善する。この検討において排便回数の増加はなかったと報告しているが、10 例の患者を対象とした検討であり、対象患者が少ないという問題点がある。また、大建中湯の機能性便秘に対する排便回数の増加は既報の研究では確認されていない。

本研究において、大建中湯投与前と比較して投与後は 4 週間にわたり排便回数が増加していたことから、大建中湯は排便回数を増加させ、かつ持続的な効果が期待できることが示唆された。これまでの報告では大建中湯が機能性便秘の患者の排便回数を増加させたという報告はなく、本研究が大建中湯の排便回数増加を示した初めての報告とすることができる。基礎研究において大建中湯は、モチリン分泌の促進・transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1) チャネル活性化・transient receptor potential cation channel subfamily A member 1 (TRPA1) チャネル活性化・potassium two-pore domain channel subfamily K member 9 (KCNK9) チャネル阻害を介して腸管平滑筋細胞に作用して腸管運動を亢進させることが報告されている⁵⁶⁻⁵⁹⁾。また、動物実験において大建中湯は腸管運動を亢進させ、腸内容物の輸送を促進したとの報告もある⁶⁰⁾。

さらに、大建中湯は健康成人を対象にした検討においても、腸内容物の上行結腸の通過を早めることが報告されている⁶¹⁾。今回の検討においても上記のような作用機序をもって大建中湯が腸の蠕動運動を促進し、排便回数を増加させたと考えられた。

また、今回の検討においては、対象患者は高齢であった。高齢者においては、腸管の蠕動運動が低下していることが考えられる。このことから、上述の作用により、排便回数が増加した可能性が考えられた。

さらに、大建中湯は transient receptor potassium (TRP) チャネルを介し、 calcitonin gene-related peptide (CGRP) ならびに、 adrenomedullin (ADM) の分泌を促進し腸管の血流増加作用を併せ持つ⁶²⁾。これらは西洋薬にはない作用であり、これら様々な機序が全体論的アプローチとなり便秘改善効果が増強された可能性が考えられた。

High dose 群は Low dose 群と比べて排便回数を増加しつつ副作用が同等であったことから、大建中湯の投与量として、High dose (1 日量 15 g) のほうが Low dose (1 日量 7.5 g) より効果的であることが示唆された。大建中湯の常用量は High dose であるが、Low dose で処方されている例も散見される。投与量 Low dose 比べて投与量 High dose では排便回数が有意に増加していたことから、より効果を望むのであれば High dose の投与量を推奨できる可能性が示唆された。また、投与量 Low dose でも大建中湯投与後に排便回数は増加していることから、投与量 Low dose でも十分に効果が望める可能性が示唆された。

ガイドラインにも記載があり、世界的に使用例の多い下剤として、センナ (センノシド) が挙げられる。センナ (センノシド) は副作用として下痢 (82.8%) 腹痛 (70.4%) を起こすとの報告がある^{63,64)}。今回の検討からは、大建中湯投与

後の副作用は水様便が1例(3%)、軟便が1例(3%)、腹痛が0例(0%)であり、いずれも投与中止することなく投与継続で改善している事から、副作用としては軽微であることが考えられた。

これらのことから、センナ(センノシド)を含む下剤の長期間の使用は、腹痛や下痢の頻度を増加させ、患者のQOLを損なう可能性がある。一方で大建中湯は腹痛や下痢の頻度を増加させず、患者のQOLを低下させない可能性がある。また、大建中湯の投与によって臨床検査値の変動は少なかったことから、大建中湯は臨床検査値への影響が少ない薬剤であることが考えられた。ただし、大建中湯は膠飴10gを含むため糖尿病患者への投与には細心の注意を払う必要がある。

以上のことから、大建中湯は便秘に対して効果的かつ安全に使用できる薬剤であると考えられた。今回の検討は後ろ向きの検討であり、そしてQOLについての評価はできていない。また、サンプルサイズが小さく電子カルテから抽出できないバイアスの危険性が高い。さらには、比較研究でないため他の便秘治療薬との比較についての情報は得られていない。今後は前向きの検討で詳細な評価をしていく必要がある。今回の検討では、ツムラ社の漢方エキス顆粒を用いて行った。本邦には同一名称で生薬の量等の異なる他社製品(オースギ社、クラシエ社など)が存在する。他社製品においても、この研究結果が適応可能かどうかについては十分慎重に判断する必要がある。

本研究により、大建中湯は排便回数を持続的に増加させ、副作用の少ない有効な便秘治療薬となる可能性が示された。

第4章

分子標的治療薬による皮膚障害への十味敗毒湯と黄連解毒湯の有効性

第1節 諸言

近年、分子標的治療薬は抗がん薬治療の中心となり、延命効果が期待されている。作用機序も多岐にわたり、上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor: EGFR)、血管内皮細胞増殖因子受容体 (Vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR)、Breakpoint cluster region-abelson (BCR-ABL) 融合蛋白などをターゲットとした様々な作用機序のチロシンキナーゼ阻害薬 (Tyrosine kinase inhibitor: TKI) が存在し、多種類の受容体に作用するマルチキナーゼ TKI も登場している。副作用は、殺細胞性抗がん薬に共通する骨髄抑制、悪心・嘔吐、下痢などの頻度は少なく、EGFR TKI はざ瘡様皮疹などの皮膚症状⁶⁵⁻⁶⁷⁾、BCR-ABL TKI は斑状丘疹性皮疹などの皮膚症状^{65,68,69)}、VEGFR TKI は手足硬質化やしびれ、手足症候群^{65,70)}といった特異症状を示し、作用機序によって異なる副作用が発生する。その頻度は高く治療延期あるいは中止の原因となる場合もあり、副作用対策が重要となる。EGFR TKI にみられるざ瘡様皮疹は 50%以上と頻度が高く⁷¹⁾、その治療はテトラサイクリン系抗菌薬の服用⁷²⁾、保湿剤や外用ステロイド薬の塗布などが推奨されて、予防対策も報告されている⁷³⁾。また、BCR-ABL TKI による皮疹は、抗ヒスタミン薬が有効であるとされている⁷⁴⁾。そのため分子標的治療薬による皮膚障害へミノサイクリン、抗ヒスタミン薬あるいは外用ステロイド薬などが基本治療として使用される。

また、漢方治療において十味敗毒湯 (Jumihaidokuto: JHT) は荊芥、防風、柴

胡、桔梗、川芎、茯苓、甘草、生姜、樸椒、独活を含む方剤で化膿性皮膚疾患・急性皮膚疾患の初期、蕁麻疹、急性湿疹に適応を持つ漢方薬である。十味敗毒湯は人参敗毒散や荊防敗毒散を参考に華岡青洲により作られた化膿性隆起性疾患への使用経験も豊富な方剤で、西洋医学的にもアトピー性皮膚炎に対する治療効果⁷⁵⁾、ざ瘡に対する治療効果の報告がある^{76,77)}。黄連解毒湯 (Orengedokuto: OGT) は黄連、黄芩、黄柏、山梔子を含む方剤で、実証の患者に対して高血圧、ノイローゼ、湿疹・皮膚炎などの症状に使用する漢方薬である。黄連・黄芩を始め含有生薬全てに消炎・解熱作用があり強力な清熱剤として用いられるため、黄連解毒湯は紅斑のある発熱・炎症性皮膚疾患に効果的である。西洋医学的には、高血圧随伴症状への有効性が示され⁷⁸⁾、癢痒感あるいはアトピー性皮膚炎にも効果が報告されている^{79,80)}。また、尋常性ざ瘡ガイドラインにも推奨グレード C2 として位置づけられている⁸¹⁾。さらに、JHT と OGT は、尋常性ざ瘡に対してミノサイクリンや外用薬治療よりも高い有効性が報告され⁸²⁾、炎症性皮膚疾患に対して使用頻度は高いものの、分子標的治療薬による皮疹への治療効果の報告はない。

今回、分子標的治療薬による皮膚障害に着目し、EGFR TKI と BCR-ABL TKI による皮疹（ざ瘡様皮疹、斑状丘疹状皮疹）に対する、JHT+OGT の有効性を報告する。

第2節 方法

1. 対象

2013年6月30日～2017年6月30日に当院にて分子標的治療薬（EGFR TKI または BCR-ABL TKI）投与患者のうち、副作用の皮疹（ざ瘡様皮疹、斑状丘疹

状皮疹) に対してツムラ十味敗毒湯エキス顆粒 (JHT) とツムラ黄連解毒湯エキス顆粒 (OGT) が同時に処方された患者を対象とした。ただし、JHT+OGT 服用期間が 2 週間未満の患者は除外し、電子カルテにて後方視的に調査した。

2. JHT+OGT 服用前後の皮疹 grade の推移

JHT+OGT 服用前後におけるざ瘡様皮疹あるいは斑状丘疹状皮疹の grade (以下、皮疹 grade) の推移を評価した。皮疹 grade に関しては Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 で評価を行った。評価は JHT+OGT 服用の直前 (以下、服用前) と服用終了直後 (以下、服用後) で行った。ただし、JHT+OGT 服用中に分子標的治療薬が中止となった場合、その時点を服用後として評価を行った。分子標的治療薬の薬効別および併用薬 (ミノサイクリン、抗ヒスタミン薬、外用ステロイド薬) 別でも皮疹に対する評価を行った。また、分子標的治療薬の継続の有無・中止事由についても調査した。

3. 患者背景

JHT+OGT 服用にて皮疹 grade の改善が認められた患者を有効群、皮疹 grade が維持もしくは悪化した患者を無効群に分け、性別、年齢、体重、身長、BMI、がん種、分子標的治療薬、治療に関わる期間 (抗がん薬投与から皮疹発生まで、皮疹発生から JHT+OGT 服用まで、JHT+OGT 服用期間)、漢方薬の 1 日あたりの服用量、併用薬の有無 (ミノサイクリン、抗ヒスタミン薬、外用ステロイド薬) を調査した。

4. 統計解析

統計解析には EZR version1.26²²⁾ を用い、JHT+OGT 服用前後の皮疹 grade の推移は Wilcoxon の順位和検定、有効群と無効群の身長、体重および BMI 比較は *t* 検定、連続変数については Mann-Whitney の *U* 検定、性別、漢方薬の服用量および併用薬の有無に関しては Fisher の正確確率検定を用いて行い、有意水準は 5%とした。

5. 倫理的配慮

本調査は「人を対象とする医学系研究に対する倫理指針」を遵守して、大垣市民病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した（承認番号 20170824-1）。

第3節 結果

1. JHT+OGT 服用前後の皮疹 grade の推移

皮疹の改善がみられたのは 14 例であり、不変は 6 例、悪化は 2 例であった。全体の皮疹 grade は、JHT+OGT 服用前後で有意に改善していた ($P = 0.011$) (Fig. 6-A)。また、EGFR TKI によるざ瘡様皮疹は有意な改善がみられたが ($P = 0.019$) (Fig. 6-B)、BCR-ABL TKI による斑状丘疹性皮疹はみられなかった ($P = 0.251$) (Fig. 6-C)。

また、併用薬（ミノサイクリン、抗ヒスタミン薬、外用ステロイド薬）別での評価は、抗ヒスタミン薬 ($n = 14$, $P = 0.048$) あるいは外用ステロイド薬併用患者 ($n = 19$, $P = 0.017$) において有意な差がみられたが、ミノサイクリン併用患者 ($n = 11$) はみられなかった ($P = 0.088$)。

分子標的治療薬の継続について、治療完了および現在も治療中の患者は 6 例

(27.3%) であった。また、中止理由のうち皮膚障害が原因であった患者は 4 例 (18.2%) であった。

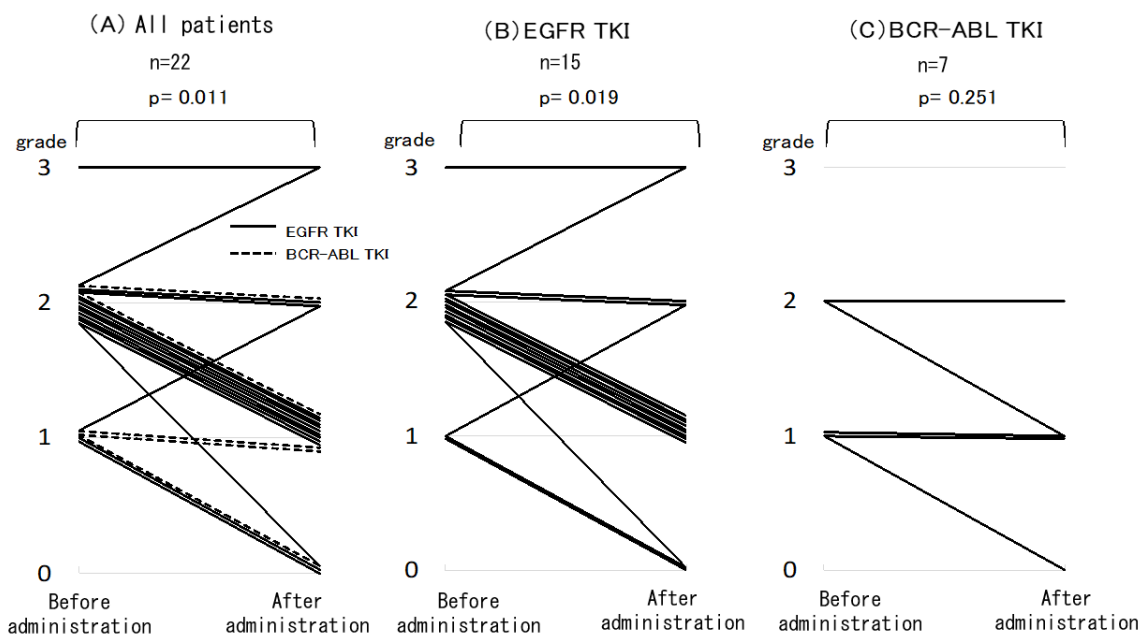


Fig. 6 Skin rash grede before and after taking JHT+OGT
EGFR TKI, Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; BCR-ABL TKI, Breakpoint cluster region-abelson tyrosine kinase inhibitor; JHT, Jumihaidokuto; OGT, Orengedokuto.

2. 患者背景

有効群と無効群の患者背景を Table 12 に示す。性別、年齢、体重あるいは身長で有意な差はみられなかった。また、治療に関わる期間、漢方薬の服用量あるいは併用薬の有無に関する有意な差はみられなかった。

Table 12. Comparison of patient backgrounds between effective and no-effective groups

	effective group		No- effective group		P-value
	number of cases	Percentage (%)	number of cases	Percentage (%)	
Number of Patients	14		8		
masculine gender	10	71.4	4	50.0	
female	4	28.6	4	50.0	0.315
Age (years)	67.0	(58-78)	62.0	(55-73)	0.539
Weight (kg)	58.5	(52.6-62.3)	57.2	(50.5-62.8)	0.838
Height (cm)	161.1	(155.7-168.8)	166.7	(151.8-173.4)	0.918
BMI (kg/m ²)	21.0	(20.5-22.8)	21.9	(21.1-23.3)	0.585
cancer type					
lung cancer	7	50.0	2	25.0	
colorectal cancer	2	14.3	3	37.5	
hematopoietic tumor	2	14.3	3	37.5	
head and neck carcinoma	3	21.4	0	0.0	0.179
Related Receptors					
EGFR	12	86.7	5	62.5	
BCR-ABL	2	14.3	3	37.5	0.211
Molecular Targeted Therapeutics					
EGFR TKI					
cetuximab	5	35.7	3	37.5	
erlotinib	3	21.4	2	25.0	
afatinib	2	14.3	0	0.0	
gefitinib	2	14.3	0	0.0	
BCR-ABL TKI					
nilotinib	1	7.1	2	25.0	
dasatinib	1	7.1	1	12.5	0.598
Duration of treatment (days)					
From anticancer drug administration to skin rash development	15	(9-28)	12	(6-25)	0.946
From skin rash development to taking JHT+OGT	27	(11-83)	34	(6-123)	0.733
Duration of taking JHT+OGT	75	(26-141)	103	(65-298)	0.375
Dosage of kampo medicine (per day)					
JHT					
5g	9	64.3	5	62.5	
2.5g	5	35.7	3	37.5	0.933
OGT					
5g	8	57.1	5	62.5	
2.5g	6	42.9	3	37.5	0.806
Concomitant medications					
minocycline	7	50.0	4	50.0	1.000
antihistamine	8	57.1	6	75.0	0.402
topical steroid medicine	12	85.7	7	87.5	1.000

Values are expressed as median (interquartile range). BMI, Body Mass Index; EGFR TKI, Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor; BCR-ABL TKI, Breakpoint cluster region-Abelson Tyrosine Kinase Inhibitor; JHT, Jumihaidokuto; OGT, Orengedokuto.

第4節 考察

今回、分子標的治療薬による皮疹（ざ瘡様皮疹、斑状丘疹状皮疹）に対して、JHT+OGTによる皮疹の改善が半数以上と有意な改善がみられた。ミノサイクリン、抗ヒスタミン薬、外用ステロイド薬などの併用薬があるものの分子標的治療薬の皮疹に対する漢方治療の有効性が示唆された。

作用機序別ではEGFR TKIによるざ瘡様皮疹に対して有効性は高く、BCR-ABL TKIによる斑状丘疹状皮疹においては低かった。JHT+OGTが有効とされる尋常性ざ瘡とEGFR TKIによるざ瘡様皮疹は臨床的に類似しているため、高い有効性を示したと考えられる。ざ瘡様皮疹は、発生頻度が高く治療継続に関して臨床問題となることが多いため、JHT+OGTが副作用を軽減し得る支持療法となる可能性が示された。しかし、後方視的な治療前後の比較であるため、さらなる検討が必要である。また、BCR-ABL TKIによる斑状丘疹状皮疹は、ざ瘡様皮疹とは異なる。JHT+OGTはざ瘡様皮疹に有効性がある⁸²⁾ため、斑状丘疹状皮疹に対して効果が低かったと考える。また今回、症例数が5例と少ないものの皮疹が改善している症例もみられ、さらなる検討を実施する意義があると考えられる。

併用薬に関して、ミノサイクリン併用患者は有意な改善効果がみられなかった。ミノサイクリンは尋常性ざ瘡ガイドラインでは推奨グレードAとされ⁸¹⁾、IL-6、TNF α などを介した抗炎症作用を示す抗菌薬である^{83,84)}。JHTはIL-6、OGTはIL-8産生抑制作用により抗炎症作用を示すため^{85,86)}、相乗効果が予想されたが有意な差は見られなかった。また、抗ヒスタミン薬あるいは外用ステロイド薬は患者ごとに薬剤の種類・ステロイドの力価が異なるものの、併用患者において有意な改善がみられ、JHT+OGTによる上乗せ効果が期待できる。抗ヒスタ

ミン薬は抗ヒスタミン作用、外用ステロイド薬は MAP キナーゼの活性化阻害作用⁸⁷⁾による抗炎症作用であり、JHT+OGT の作用機序が異なるため相乗効果があった可能性がある。

年齢、性別、体重、身長あるいは BMI などの患者背景において特徴はみられず、有効群・無効群の間で有意な差はみられなかった。漢方薬は本来、東洋医学的な「証」を判断し漢方薬が選別されるが、今回は後方視的な観察であり、その診断がなされているかは不明である。さらに、JHT と OGT は「皮膚科漢方 10 処方」⁸⁸⁾に掲載され、一般的にも汎用される薬剤であり、病名投薬された可能性も高く、漢方学的知見からの検討は行っていない。実証向けの方剤を含むため実証患者において有効性が高い可能性が考えられるが、明らかな特徴を捉えておらずさらなる検討が必要であると考え。併用薬の有無に関して、有効性を比較する 2 群間で有意な差はなく、ミノサイクリン、外用ステロイド薬あるいは抗ヒスタミン薬そのものだけの効果ではなく、漢方薬による治療効果が加わった可能性はある。

JHT+OGT が原因と思われる副作用は 4 例に観察された。OGT は下痢や腹痛などの腹部症状を主とする副作用がみられ、その頻度は 10%程度であり⁷⁸⁾、今回も副作用頻度は同程度であった。OGT の「証」が推奨される症例は、体力が中等度もしくはそれ以上とされる。抗がん薬治療が患者体力の衰えを助長する可能性も高く、副作用に留意する必要があると考え。また、抗がん薬の副作用や病勢の進行による副作用症状との鑑別も必要である。当院では、OGT を「腹痛がある場合には中止」とコメントを記すことで早期対策を行っており、副作用発現時への迅速な対応が必要である。

今回の検討では、ツムラ社の漢方エキス顆粒を用いて行った。本邦には同一名称で生薬の量等の異なる他社製品（オースギ社、クラシエ社など）が存在する。他社製品においても、この研究結果が適応可能かどうかについては十分慎重に判断する必要がある。

今回、JHT+OGT は分子標的治療薬による皮疹に対して有効性が示され、治療法の選択肢のひとつとなり得る。今後も症例数を増やし、さらなる検討が必要である。

総括

東洋医学的に漢方薬は“オーダーメイド医療”と称されるように、患者それぞれの証に合わせた方剤を選択し投薬する。しかし、現代の医療において、西洋医学を中心としたエビデンスの構築が進捗しているなかで、漢方薬の西洋医学的に分類された病名に対する処方が散見される。また、漢方薬は本邦の医療で普遍的な治療薬の一つであり、臨床において頻用されているにも関わらず、漢方薬の西洋医学的な病名処方でのエビデンスは乏しいのが現状である。本研究では、漢方薬のエビデンス構築のために、便秘症あるいは分子標的薬誘発性皮膚障害に対する漢方薬使用について、有効性、安全性および経済性の観点から検討を行った。薬剤師が薬学的視点から漢方薬の臨床でのデータを用いた研究を行っていくことは、漢方薬のエビデンスを構築するためにも非常に重要と考える。

第 1 章では、大黄甘草湯の他剤不応性便秘症への効果について検討した。刺激性の下剤あるいは酸化マグネシウムの効果が乏しかった便秘症患者を対象に、大黄甘草湯の投与前後 1 週間で排便回数を比較したところ、大黄甘草湯投与後に排便回数上昇がみられ、便秘症の改善がみられた。他剤不応性便秘症に対しての大黄甘草湯投与の有効性が示唆された。

第 2 章では、便秘症患者を対象にガイドラインで第一選択薬のひとつとされているルビプロストンを対象薬として、大黄甘草湯の効果、安全性および医療経済性の比較を行った。投与後 1 週目と 2 週目の排便回数は大黄甘草湯群がルビプロストン群より上昇しており、ルビプロストンに比べて大黄甘草湯の効果が高い可能性が示唆された。また、下痢の頻度はルビプロストンに比べて大黄甘

草湯で少なく、安全性が高いことが示唆された。さらに、便秘治療に費やした総薬剤費はルビプロストン群に対して大黄甘草湯群で少なく、大黄甘草湯の医療経済性の高さが示唆された。

第 3 章では、大建中湯の便秘症患者への排便回数への影響を分析した。便秘症に対して大建中湯を投与された患者を対象に、大建中湯 15 g を投与された群と大建中湯 7.5 g を投与された群に分け、群間で比較したところ、大建中湯 7.5 g を投与された群に対して大建中湯 15 g を投与された群で排便回数の有意な上昇が認められ、大建中湯 15 g の投与がより効果的であることが示唆された。また、大建中湯 7.5 g 投与群と大建中湯 15 g 投与群において投与前後 1 週間の排便回数を比較したところ、投与後で有意な排便回数の増加を認めた。これにより、大建中湯 7.5 g の投与でも便秘改善効果があることが示唆された。これらから、大建中湯は 7.5 g の投与により服用量を抑えながら効果を得ることや、15 g の投与によりさらなる効果を期待することも可能であり、大建中湯が様々な程度の便秘症に対して選択肢のひとつになることが考えられた。

第 4 章では、分子標的治療薬による皮膚障害を有する患者への十味敗毒湯と黄連解毒湯の有効性について検討し、有意な改善効果が認められた。作用機序別では EGFR TKI による蕁麻疹に対して有効性は高く、BCR-ABL TKI による斑状丘疹状皮膚疹において有効性は低かった。併用薬別では、ミノサイクリン併用患者は有意な改善効果がみられなかったが、抗ヒスタミン薬あるいは外用ステロイド薬は併用患者において有意な改善がみられた。分子標的薬による蕁麻疹は、発生頻度が高く治療継続に関して臨床上問題となることが多いため、十味敗毒湯と黄連解毒湯が副作用を軽減し得る支持療法となる可能性が示された。

以上、本研究では、漢方薬のエビデンス構築に向けた取り組みとして、漢方薬の薬効評価を行った。その結果、漢方薬が有効性、安全性および経済性の観点から有用であることが示された。これら得られたエビデンスを用いて臨床を行うことで、患者に対してより適切な薬物療法提供の一助になると考える。

謝辞

本研究を行うにあたり、多大なご指導、ご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座地域医療実践薬学研究室教授 林秀樹先生に深甚なる謝意を表します。

本研究を行うにあたり、ご指導、ご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座地域医療実践薬学研究室助教 山下修司先生に謝意を表します。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座薬局薬学研究室教授 井口和弘先生、岐阜薬科大学機能分子学大講座生薬学研究室教授 大山雅義先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室講師 野口義紘先生に深く感謝いたします。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました大垣市民病院泌尿器科部長 宇野雅博先生、大垣市民病院泌皮膚科部長 高木肇先生に深く感謝いたします。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご懇切な指導、ご鞭撻を賜りました大垣市民病院薬剤部長 吉村知哲先生に心より感謝致します。

本研究にご支援いただいた大垣市民病院薬剤部 宇佐美英績先生、田中孝治先生、川地雄基先生、森光輝先生、佐脇彩夏先生をはじめとする大垣市民病院漢方研究チーム諸先生方に深謝いたします。

また、木村美智男先生、岩井美奈先生、守屋昭宏先生、大橋健吾先生、篠田康孝先生をはじめとする大垣市民病院薬剤部諸先生方、元大垣市民病院薬剤部吉田あや先生に感謝申し上げます。

私の研究活動を支持し応援いただいた岐阜県薬剤師会副会長 棚瀬友啓先生、元岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山正先生、元名城

大学薬学部実践薬学研究室教授 山田重行先生に感謝申し上げます。

研究に携わる機会と研究マインドを授けて下さりご指導をいただいた元名城大学薬学部生体機能分析学研究室教授（現名誉教授）金田典雄先生、藤田医科大学薬学部血液内科学主任教授 富田章裕先生、藤田医科大学医学部血液内科学准教授 入山智沙子先生、名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学講師 島田和之先生、とくなが内科院長 徳永隆之先生に感謝申し上げます。

末筆ではありますが、健康に産んで育てていただいた両親と研究活動を陰ながら支えていただいている家族に心から感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 本東洋医学会学術教育委員会, 入門漢方医学, 南江堂 (2002) .
- 2) 山田陽城, 花輪壽彦, 金成俊, 小林義典, 薬学生のための漢方医薬学—改訂第3版, 南江堂 (2017) .
- 3) 中野哲, 森博美, 実践漢方ガイド—日常診療に活かすエキス製剤の使い方—, 医学書院 (2010) .
- 4) 伊藤亜希, 宗形佳織, 今津嘉宏, 渡辺賢治, がん診療における医師の漢方医学に対する学習の実態, 東洋医学雑誌, **66**, 165-172 (2015) .
- 5) 日本漢方生薬製剤学会「漢方薬処方実態調査 2011」(online: <https://www.nikkankyō.org/serv/pdf/jittaichousa2011.pdf>) (2019.11.18 available) .
- 6) 鈴木守, 医学教育コア・カリキュラムへの漢方医学の導入, 漢方と最新治療, **11**, 213-216 (2002) .
- 7) 佐藤寿一, 漢方医学卒前教育コア・カリキュラムの標準化, 医学教育, **39**, 43 (2008) .
- 8) 日本生薬学会「漢方薬・生薬研修会 受講者・合格者数について」(online: http://www.jsphcg.or.jp/kampo_shoyaku_nintei.html) (2019.11.18 available) .
- 9) 日本東洋医学会 EBM 委員会 漢方エビデンスレポート 2016 567 の RCT 東京 日本東洋医学会 (online: <http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/index.html>) (2019.11.19 available) .
- 10) Nishioka M, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Morimoto S, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Kono T, The Kampo medicine, Goshajinkigan,

- prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen, *Int J Clin Oncol*, **16**, 322-327 (2011).
- 11) Takeda H, Sadakane C, Hattori T, Katsurada T, Ohkawara T, Nagai K, Asaka M, Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT₂ receptor antagonism, *Gastroenterology*, **134**, 2004-2013 (2008).
 - 12) Mori K, Kondo T, Kamiyama Y, Kano Y, Tominaga K, Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer, *Cancer Chemother Pharmacol*, **51**, 403-406 (2003).
 - 13) 日本東洋医学会 EBM 委員会 診療ガイドライン・タスクフォース (CPG-TF) 「漢方製剤の記載を含む 診療ガイドライン 2016 (KCPG) 2017. 8. 31」
(online: <https://www.jsom.or.jp/medical/ebm/cpg/pdf/KCPG2016.pdf>)
(2019.11.19 available) .
 - 14) 大野賢二, 関矢信康, 並木隆雄, 笠原裕司, 地野充時, 平崎能郎, 寺澤捷年, 漢方治療がもたらす医療経済効果, 東洋医学会雑誌, **62**, 29-33 (2011) .
 - 15) Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, Wagner JS, Dabbous O, Mody R, Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: An analysis of the National Health and Wellness Survey, *Dig Dis Sci*, **56**, 2688-2695 (2011).
 - 16) Chang JY, Locke GR 3rd, McNally MA, Halder SL, Schleck CD, Zinsmeister

- AR, Talley NJ, Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community, *Am J Gastroenterol*, **105**, 822-832, (2010).
- 17) Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M, Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children, *Aliment Pharmacol Ther*, **31**, 938-949, (2010).
- 18) Guérin A, Mody R, Fok B, Lasch KL, Zhou Z, Wu EQ, Zhou W, Talley NJ, Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation, *Aliment Pharmacol Ther*, **40**, 83-92 (2014).
- 19) de Azevedo RP, Freitas FG, Ferreira EM, Pontes de Azevedo LC, Machado FR, Daily laxative therapy reduces organ dysfunction in mechanically ventilated patients: a phase II randomized controlled trial, *Crit Care*, **19**, 329 (2015).
- 20) Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, Thomsen OO, Fernandez LB, Garisch J, Thomson A, Goh KL, Tandon R, Fedail S, Wong BC, Khan AG, Krabshuis JH, LeMair A, World Gastroenterology Organisation Global Guideline Constipation; A Global Perspective, *J Clin Gastroenterol*, **45**, 483-487 (2011).
- 21) Vazquez Roque M, Bouras EP, Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients, *Clin Interv Aging*, **10**, 919-930 (2015).
- 22) Kanda Y, Investigation of the free available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, **48**, 452-458 (2013).
- 23) Sasaki K, Yamauchi K, Kuwano S, Metabolic activation of sennoside A in

- mice, *Planta Med*, **37**, 370-378 (1979).
- 24) Kobashi K, Nishimura T, Kusaka M, Hattori M, Namba T, Metabolism of sennosides by human intestinal bacteria, *Planta Med*, **40**, 225-236 (1980).
- 25) Lemli J, Lemmens L, Metabolism of sennosides and rhein in the rat, *Pharmacology*, **20**, 50-57 (1980).
- 26) Matsui E, Takayama K, Sato E, Okamura N, The influence of glycyrrhiza and antibiotics on the purgative action of sennoside a from Daiokanzoto in mice, *Biol Pharm Bull*, **34**, 1438-1442 (2011).
- 27) Takayama K, Matsui E, Kobayashi T, Inoue H, Tsuruta Y, Okamura N, High-performance liquid chromatographic determination and metabolic study of sennoside a in daiokanzoto by mouse intestinal bacteria, *Chem Pharm Bull*, **59**, 1106-1109 (2011).
- 28) Takayama K, Morita T, The effect of anthraquinones in daiokanzoto on increasing the synthesis of sennoside A-metabolic enzyme derived from bifidobacteria, *J Trad Med*, **30**, 215-220 (2013).
- 29) Tamura A, Tomita T, Oshima T, Toyoshima F, Yamasaki T, Okugawa T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Ikehara H, Ohda Y, Fukui H, Watari J, Miwa H, Prevalence and Self-recognition of Chronic Constipation: Results of an Internet Survey, *J Neurogastroenterol Motil*, **22**, 677-685 (2016).
- 30) Crowell MD, Harris LA, Lunsford TN, Dibaise JK, Emerging drugs for chronic constipation, *Expert Opin Emerg Drugs*, **14**, 493-504 (2009).
- 31) Nyrop KA, Palsson OS, Levy RL, Von Korff M, Feld AD, Turner MJ, Whitehead WE, Costs of health care for irritable bowel syndrome, chronic

- constipation, functional diarrhoea and functional abdominal pain, *Aliment Pharmacol Ther*, **26**, 237-248 (2007).
- 32) Nellesen D, Yee K, Chawla A, Lewis BE, Carson RT, A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation, *J Manag Care Pharm*, **19**, 755-764 (2013).
- 33) Miyoshi A, Masamune O, Fukutomi H, Mori H, Miwa T, Kojima K, Aono M, Nakajima M, The clinical effect of TSUMURA daiokanzoto extract granules for ethical use (TJ-84) by double blind test against the constipation, *Gastroenterology*, **18**, 299-312 (1994).
- 34) Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, Li QJ, Sherry AM, Patchen ML, Ueno R, SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2 chloride currents, *Am J Physiol Cell Physiol*, **287**, 1173-1183 (2004).
- 35) Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Ueno R, Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled and dose-finding study, *Neurogastroenterol Motil*, **23**, 544 (2011).
- 36) Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, Vijayvargiya P, Valentin N, Shin A, Erwin PJ, Wang Z, Murad MH, Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis, *Neurogastroenterology*, **66**, 1611-1622 (2017).
- 37) Asl MN, Hosseinzadeh H, Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza

- sp. and its bioactive compounds, *Phytother Res*, **22**, 709-724 (2008).
- 38) Chen JC, Ho TY, Chang YS, Wu SL, Li CC, Hsiang CY, Identification of Escherichia coli enterotoxin inhibitors from traditional medicinal herbs by in silico, in vitro, and in vivo analyses, *Ethnopharmacol*, **121**, 372-378 (2009).
- 39) Sun Y, Cai TT, Shen Y, Zhou XB, Chen T, Xu Q, Si-Ni-San, a traditional Chinese prescription, and its active ingredient glycyrrhizin ameliorate experimental colitis through regulating cytokine balance, *Int Immunopharmacol*, **9**, 1437-1443 (2009).
- 40) Soares NC, Ford AC, Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis, *Am J Gastroenterol*, **106**, 1582-1591 (2011).
- 41) Stewart WF, Liberman JN, Sandler RS, Woods MS, Stemhagen A, Chee E, Lipton RB, Farup CE, Epidemiology of Constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features, *Am J Gastroenterol*, **94**, 3530-3540 (1999).
- 42) Winge K, Rasmussen D, Werdelin LM, Constipation in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **74**, 13-19 (2003).
- 43) Daulatzai MA, Chronic functional bowel syndrome enhances gut-brain axis dysfunction, neuroinflammation, cognitive impairment, and vulnerability to dementia, *Neurochem Res*, **39**, 624-644 (2014).
- 44) Gallagher P, O'Mahony D, Constipation in old age, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, **23**, 875-887 (2009).
- 45) Suzuki H, Inadomi J.M, Hibi T, Japanese herbal medicine in functional

- gastrointestinal disorders, *Neurogastroenterol Motil*, **21**, 688-696 (2009).
- 46) Yakubo S, Ito M, Ueda Y, Okamoto H, Kimura Y, Amano Y, Togo T, Adachi H, Mitsuma T, Watanabe K, Pattern classification in Kampo medicine, *Evid Based Complement Alternat Med*, 535146 (2014).
- 47) Mochiki E, Yanai M, Ohno T, Kuwano H, The effect of traditional Japanese medicine (Kampo) on gastrointestinal function, *Surg Today*, **40**, 1105-1111 (2010).
- 48) Kono T, Shimada M, Yamamoto M, Kaneko A, Oomiya Y, Kubota K, Kase Y, Lee K, Uezono Y, Complementary and synergistic therapeutic effects of compounds found in Kampo medicine: analysis of daikenchuto, *Front Pharmacol*, **6**, 159 (2015).
- 49) Iizuka N, Hamamoto Y, Constipation and herbal medicine, *Front Pharmacol*, **8**, 73 (2015).
- 50) Yuki M, Komazawa Y, Kobayashi Y, Kusunoki M, Takahashi Y, Nakashima S, Uno G, Ikuma I, Shizuku T, Kinoshita Y, Effects of Daikenchuto on Abdominal Bloating Accompanied by Chronic Constipation: A Prospective, Single-Center Randomized Open Trial, *Curr Ther Res Clin Exp*, **4**, 58-62 (2015).
- 51) Coyne KS, Poon JL, Thompson C, Hu Y, Datto CJ, Sostek M. Translating Clinical Findings into the Patient's Perspective: Post-hoc Pooled Analysis of Bowel Movement Changes as a Predictor of Improvement in Patients' Opioid-induced Constipation Symptoms and Outcomes, *Clin Ther*, **39**, 75-88 (2017).

- 52) Collins BR, O'Brien L, Prevention and management of constipation in adults, *Nurs Stand*, **29**, 49-58 (2015).
- 53) Sakakibara R, Odaka T, Lui Z, Dietary herb extract dai-kenchu-to ameliorates constipation in parkinsonian patients (Parkinson's disease and multiple system atrophy), *Mov Disord*, **20**, 261-262 (2005).
- 54) Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Hayakawa H, Kikkawa F, Efficacy and safety of daikenchuto (TJ-100) in pregnant women with constipation, *Taiwan J Obstet Gynecol*, **55**, 26-29 (2016).
- 55) Numata T, Takayama S, Tobita M, Ishida S, Katayose D, Shinkawa M, Oikawa T, Aonuma T, Kaneko S, Tanaka J, Kanemura S, Iwasaki K, Ishii T, Yaegashi N, Traditional Japanese medicine daikenchuto improves functional constipation in poststroke patients, *Evid Based Complement Alternat Med*, 231258 (2014).
- 56) Nagano T, Itoh 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*, **22**, 1131-1133 (1999).
- 57) Kikuchi D, Shibata C, Imoto H, Naitoh T, Miura K, Unno M, Intragastric Dai-Kenchu-To, a Japanese herbal medicine, stimulates colonic motility via transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 in dogs, *Tohoku J Exp Med*, **230**, 197-204 (2013).
- 58) Kono T, Kaneko A, Omiya Y, Ohbuchi K, Ohno N, Yamamoto M, Epithelial transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)-dependent adrenomedullin upregulates blood flow in rat small intestine, *Am J Physiol Gastrointest Liver*

- Physiol*, **304**, 428-436 (2013).
- 59) Kubota K, Ohtake N, Ohbuchi K, Mase A, Imamura S, Sudo Y, Miyano K, Yamamoto M, Kono T, Uezono Y, Hydroxy- α sanshool induces colonic motor activity in rat proximal colon: a possible involvement of KCNK9, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **308**, 579-590 (2015).
- 60) Satoh K, Hashimoto K, Hayakawa T, Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum, *Jpn J Pharmacol*, **86**, 32-37 (2001).
- 61) Manabe N, Camilleri M, Rao A, Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **298**, 970-975 (2010).
- 62) Sato Y, Katagiri F, Inoue S, Dai-kenchu-to raises levels of calcitonin gene-related peptide and substance P in human plasma, *Biol Pharm Bull*, **27**, 1875-1877 (2004).
- 63) Shavakhi A, Kianinia M, Torabi G, Nemati A, Saeidian B, Hoseinzadeh M, Madjlesi F, Navaei P, Rashidinejad F, Minakari M, High dose Senna or Poly Ethylene Glycol (PEG) for elective colonoscopy preparation: a prospective randomized investigator-blinded clinical trial, *J Res Med Sci*, **16**, 149-155 (2011).
- 64) Spiller HA, Winter ML, Weber JA, Krenzelok EP, Anderson DL, Ryan ML, Skin breakdown and blisters from senna-containing laxatives in young children, *Ann Pharmacother*, **37**, 636-639 (2003).
- 65) 金岡祐次, 吉村知哲, がん専門・認定薬剤師のためのがん必須ポイント,

第3版, 株式会社じほう, 69-104 (2016).

- 66) Li T, Perez-Soler R, Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors, *Targeted Oncology*, **4**, 107-117 (2009).
- 67) Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME, Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management, *The Oncologist*, **12**, 610-621 (2007).
- 68) Pretel-Irazabal M, Tuneu-Valls A, Ormaechea-Pérez N, Adverse skin effects of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, *Actas Dermo-Sifiliográficas*, **105**, 655-662 (2014).
- 69) Park SR, Ryu MH, Ryoo BY, Beck MY, Lee IS, Choi MJ, Lee MW, Kang YK, Severe imatinib-associated skin rash in gastrointestinal stromal tumor patients: Management and clinical implications, *Cancer Research and Treatment*, **48**, 162-170 (2016).
- 70) Lipworth AD, Robert C, Zhu AX, Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib, *Oncology*, **77**, 257-271 (2009).
- 71) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK, Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck, *N Engl J Med*, **354**, 567-578 (2006).
- 72) Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, Novotny PJ, Schaefer PL, Johnson DB, Tschetter LK, Loprinzi CL, Tetracycline to

- prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB), *Cancer*, **113**, 847-853 (2016)
- 73) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Lannotti N, Xu F, Yassine M, Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer, *J Clin Oncol*, **28**, 1351-1358 (2010).
- 74) Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, Corless CL, Maria DR, DeMatteo RP, Ettinger DS, Fisher GA, Fletcher CDM, Gronchi A, Hohenberger P, Hughes M, Joensuu H, Judson L, Cesne AL, Maki RG, Morse M, Pappo AS, Pisters PWT, Raut CP, Reichardt P, Tyler DS, Abbeele ADV, Mehren MV, Wayne JD, Zalcborg J, NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines, *J Natl Compr Canc Netw*, **5**, 1-29 (2007).
- 75) 小林衣子, 大河原章, 慢性湿疹・アトピー性皮膚炎に対する十味敗毒湯の治療効果, 第12回皮膚科東洋医学研究会記録, 25-34 (1994).
- 76) 武市牧子, ざ瘡に対する漢方薬の実践的投与, 漢方医学, **29**, 282-286 (2005).
- 77) 林千恵子, 婦人科における尋常性ざ瘡の治療 (第1報), 産婦人科漢方研究のあゆみ, **23**, 132-136 (2006).
- 78) 荒川規矩男, 猿田亭男, 阿部圭志, 飯村攻, 石井当男, 荻原俊男, 水野

- 康, 菊池長徳, 高折修二, TJ-15 ツムラ黄連解毒湯の高血圧随伴症状に対する二重盲検比較試験, *臨床と研究*, **80**, 354-372 (2003).
- 79) 大河原章, 古谷和彦, 栗栖幸恵, 老人性皮膚搔痒感に対する TJ-15・TJ-107 の使用経験, *西日本皮膚*, **53**, 1234-1241 (1991).
- 80) Choi IH, Kim S, Kim Y, Yun Y, The effect of TJ-15 plus TJ-17 on atopic dermatitis: a pilot study based on the principle of pattern identification, *The J Altern Complement Med*, **18**, 576-582 (2012).
- 81) 林伸和, 赤松浩彦, 岩月啓氏, 尋常性ざ瘡ガイドライン 2016, *日本皮膚科会雑誌*, **126**, 1045-1086 (2016).
- 82) 大熊守也, 尋常性ざ瘡に対する漢方内服・外用剤併用療法 -抗生物質内服・外用併用療法との比較, *日本東洋医学雑誌*, **44**, 173-177 (1993).
- 83) Tikka TM, Koistinaho JE, Minocycline provides neuroprotection against N-methyl-D-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia, *J Immunol*, **166**, 7527-7533 (2001).
- 84) Ledebner A, Sloane EM, Milligan ED, Frank MG, Mahony JH, Maier SF, Watkins LR, Minocycline attenuates mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in rat models of pain facilitation, *Pain*, **115**, 71-73 (2005).
- 85) 金子篤, 関口協二, 小瀬木順一, 西村浩昭, 服部智久, 加瀬義夫, 尋常性座瘡に対する十味敗毒湯の多標的作用, *新薬と臨牀*, **63**, 1436-1447 (2014).
- 86) 王黎曼, 王新祥, 山本貴嗣, 黄連解毒湯及び温清飲の抗炎症作用, *和漢医薬学雑誌*, **13**, 374-375 (1996).

- 87) Rider LG, Hirasawa N, Santini F, Beaven MA, Activation of the mitogen-activated protein kinase cascade is suppressed by low concentrations of dexamethasone in mast cells, *J Immunol*, **157**, 2374-2380 (1996).
- 88) 古江増隆, 石井正光, 夏秋優, 皮膚科漢方 10 処方, 第 1 版, ライフサイエンス出版, 8-19 (2009).

略語

ADM	adrenomedullin
Alb	albumin
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
BMI	body mass index
BS	blood sugar
BUN	blood urea nitrogen
CGRP	calcitonin gene-related peptide
Cre	creatinine
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
DKT	daikenchuto
DPC	diagnosis procedure combination
EBM	evidence-based medicine
EGFR	epidermal growth factor receptor
GSRS	gastrointestinal symptom rating scale
ICU	intensive care unit
IL	interleukin
JHT	jumihaidokuto
KCNK9	potassium two-pore domain channel subfamily K member 9
LPS	lubiprostone
MAP	mitogen-activated protein
MgO	magnesium oxide
OGT	orengedokuto
QOL	quality of life
T-Bil	total bilirubin
TKI	tyrosine kinase inhibitor
TNF α	tumor necrosis factor- α

TRP	transient receptor potassium
TRPA1	transient receptor potential cation channel subfamily A member 1
TRPV1	transient receptor potential cation channel subfamily V member 1
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor