

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 12 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591739

研究課題名（和文） フェコフローメトリーによる排便機能障害の診断と漢方治療効果判定

研究課題名（英文） Evaluation of disordered anorectal motor activity and therapeutic effect in patients with Kampo Medicine using fecoflowmetry

## 研究代表者

八木 実（YAGI MINORU）

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：10251802

## 研究成果の概要（和文）：

小児における排便機能障害の頻度は高いが、病態や病型によって個体差も含め様々な差が認められる。そのため排便機能を客観的に評価する方法を見つけ実践することは極めて意義深い。加温生理食塩水模擬便による fecal stream をコンピューター内蔵の電子天秤で連続的に経時記録し、のちにコンピューター解析し排便曲線を描出させ排便動態を計測評価する fecoflowmetry (FFM) を研究代表者は以前より導入し検討を加えてきたがその有用性は高い。今回、そのパラメーターの再チェックと測定範囲を可変式にした fecoflowmeter を新たに導入し、各種排便障害例に適応し、FFM の観点から病態を把握し、漢方治療を行いその効果を判定した。

下部直腸癌術後の 44 例に応用し、従来の内圧検査だけではなく、FFM による fecoflow pattern (FFP)、模擬便流最大排出速度 (Fmax)、模擬便排出率 (ER)、模擬便耐容率 (TR) などが排便機能評価上有用であった。

潰瘍性大腸炎での大腸全摘 W 型回腸囊再建例での排便障害の漢方を中心とする薬物治療を行う前の FFM による評価を 16 例に対して合わせて行い、FFP は block 型が 87% であったこと、術後経過年数と Fmax や TR との強い相関、などが判明し、改めて FFM の有用性が確認された。

直腸肛門奇形術後遠隔期例の中で下剤抵抗性の頑固な便秘症例 6 例 (高位 1 例、中間位 4 例、低位 1 例) に対し、酸化マグネシウムの他に大建中湯 0.3g/kg/day を平均 127.5 日間内服させ、投与前後の臨床排便スコア (Kelly's Score, KCS) および FFM の各パラメーターを比較検討した。投与後には KCS は改善傾向を示し、Fmax、ER は各々、有意に高値に改善された。大建中湯は下部直腸クリアランスを改善させる可能性が示唆された。

その他、大建中湯不応例など実証の患者に大黃甘草湯、調胃承気湯、潤腸湯などを投与し、投与前後で FFM 上、明らかな改善が認められた。FFM は排便機能の評価だけでなく、漢方治療前後の効果判定上、極めて有用であった。

## 研究成果の概要（英文）：

Defecation is the sum of the functions of all the mechanisms of anorectal evacuation. There are several defecational disorders in the patients with or without operation. With conventional functional evaluations, there are not necessarily good correlations between investigative results and symptoms. In attempt to record the act of defecation, we have introduced fecoflowmetry (FFM) as a method simulating natural anorectal evacuation. The purpose of this study was to evaluate disordered anorectal motor activity and therapeutic effect in patients with Kampo Medicine using fecoflowmetry. Key parameters in FFM were tolerance rate of intended normal saline solution in the colorectum (TR), evacuative rate (ER), maximum fecal stream flow (Fmax), and fecoflow pattern (FFP) in the postoperative patients with anorectal malformation (ARM), lower rectal cancer, ulcerative colitis. Assessing by FFM in the

postoperative patients (n=6) with ARM before and after administration of Kampo medicine Daikenchuto (DKT) showed significant improvement in ER and Fmax after 4 months administration of DKT (p<0.05). Fecoflow pattern might reflect motor activity of the pelvic floor muscle. Conclusively, it was suggested that fecoflow pattern and Fmax provided quantitative and qualitative evaluation concerning the anorectal motor activity in patients with disordered anorectal motor function..

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 2,300,000 | 690,000   | 2,990,000 |
| 2010年度 | 700,000   | 210,000   | 910,000   |
| 2011年度 | 600,000   | 180,000   | 780,000   |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

研究分野：医歯学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学（小腸大腸肛門外科学）

キーワード：排便機能評価、フェコフローメトリー、排便機能障害、漢方治療

1. 研究開始当初の背景

小児における排便機能障害の頻度は高いが、病態や病型によって個体差も含め様々な差が認められる。そのため排便機能を客観的に評価する方法を見つけ実践することは極めて意義深い。客観的検査の直腸肛門内圧検査であっても同じような肛門管圧値などを呈しても個体間で排便機能にはかなりのばらつきが認められるのも事実である。排便機能には腹圧、直腸収縮力等の各種骨盤内因子の関与も十分考えられるところである。小児では先天的な骨盤内筋群の低形性あるいは老人では骨盤内筋群の萎縮に伴う筋肉量の減少などにより排便機能も著しく異なってくる。これらの排便に関する総合的な機能の評価にあたり実際の模擬便流（fecal stream）から定量的ないしパターン分類など系統的に評価したレポートは国内外で殆ど認められていなかった。従来、泌尿器科領域で用いられる uroflowmetry の理論を直腸肛門領域に応用し、模擬便内容として温生理食塩水、寒天、rice glue 等を用い従来の uroflowmeter を改造し fecoflowmeter とし、模擬便による fecal stream をコンピューター内蔵の電子天秤で連続的に経時記録し、のちにコンピューター解析し排便曲線を描出させ、模擬便耐容率、排便躊躇い時間、最大排出速度、排泄率、排泄時間等を算出（fecoflowmetry、以下、FFM）し、数年にわたる基盤研究から得られた資料を基により詳細な客観的排便機能評価を直腸肛門奇形術後症例、ヒルシュスプルング病術後症例に応用し英文誌にも掲載されるに至り、国際

的なレベルで検討ができるようになった（① Yagi M, Kubota M, Kanada S, Kinoshita Y, Okuyama N, Yamazaki S, Murata H, Hirayama Y: Fecoflowmetric profiles in post-operative patients with Hirschsprung's disease. Journal of Pediatric Surgery 40: 551-554, 2005. ② Yagi M, Iwafuchi M, Uchiyama M, Inuma Y, Kanada S, Ohtaki M, Yamazaki S, Homma S : Fecoflowmetric analysis in postoperative patients with anorectal malformation. Surgery Today 31: 300 - 307, 2001)。しかし、国内外での本法の他の研究者による研究はまだ始まったばかりで FFM を用いて漢方薬物治療の評価を行った報告は見当たらず、これを実践することにより漢方治療前後の客観的排便機能評価に貢献すると考えられる。

2. 研究の目的

排便機能異常の病態は外科手術の有無に関係なく便秘、失禁など多彩である。外科手術後も排便機能異常例は少なくなく通常、内科的治療が基本となる。しかし、治療薬物に対する感受性や薬効の多寡により成人、小児を問わず良好なコントロールを得るために難渋することが多い。排便機能に関与する因子も腸管運動、腹壁の筋力、骨盤底筋群の筋力、脊髄神経、自律神経など多岐にわたるといわれ、機能異常の原因を単一に特定し得ないことが多い。通常、排便機能の評価に際し、排便スコアなど定量的といえない評価に頼らざるを得ないことが多い。消化器外

科的には日常診療上、直腸肛門内圧検査を経時的に行い、その評価を行っているが、内圧検査では肛門管圧や直腸肛門反射の有無が評価の重要な要素であり、これらの評価は腸壁内神経回路や仙髄レベルでの脊髄反射経路の関与など、局所レベルでの評価であることが特徴であった。しかし、直腸肛門反射を含め、同じ様な肛門管圧値、肛門管長値、直腸静止圧値を示しながらも個体間での排便機能にかなり差があるのも事実である。一方、排便機能には前述の如く腹圧、直腸収縮力等の各種骨盤内因子の関与も十分考えられるところではあるが直腸肛門外科領域でこれらの統合された総合的な客観的排便機能については defecography を除くと実際の fecal stream からパターン分類などの定性、定量的に評価検討されたレポートは殆ど認められない。従来、泌尿器科領域で用いられる uroflowmetry の理論を直腸肛門領域に応用し、模擬便内容として温生理食塩水、寒天、rice glue 等を用い従来の uroflowmeter を改造し fecoflowmeter とし、模擬便による fecal stream をコンピューター内蔵の電子天秤で連続的に経時記録し、のちにコンピューター解析し排便曲線を描出させ、模擬便耐容率、排便躊躇い時間、最大排出速度、排泄率、排泄時間等を算出 (fecoflowmetry) し、より詳細な客観的排便機能評価を直腸肛門奇形術後症例、ヒルシュスプルング病術後症例に応用し上述のように英文誌にも掲載され、本法の有用性が認識されてきた。これにより直腸肛門外科症例のフォローアップのみならず排便機能異常例の病型診断に貢献するものと考えられる。このような状況下で排便機能障害症例の治療にあたり治療期間が長期となることや、昨今の代替医療の普及により漢方治療が脚光を浴びている。機能的便秘の分類には弛緩型、直腸型、痙攣型があるといわれている。弛緩型は大黄を含まない処方、直腸型には大黄を含む処方を、痙攣型には芍薬を含む処方を基本にするとされる。実際の漢方による便秘治療の原則は患者の虚実により薬味が異なり、実証では大黄や芒硝などの下剤を含む薬方を選び、虚証では附子、人參、乾姜などの湿補剤を用いることになる。しかしながら、小児では虚証の患児が多く食欲も少なく消化管全体の運動機能低下が来していることも多い。そこで、本研究では食事も十分取れない便秘例には六君子湯を中心に用い、それ以外の便秘や便失禁例には大建中湯などを用いることとしたい。このような背景から漢方薬投与に先立ち、FFM で客観的に排便異常の病態を診断し、テーラーメイドで選択した漢方治療後の2ヶ月以上経過してからの客観的効果判定を行いたい。更に、漢方処方毎に変化する本法のパラメーターを明らかとしたい。

### 3. 研究の方法

1) fecoflowmetry(FFM)評価項目の再検討：  
便秘を中心とする排便機能異常症例において以前、欧文誌に掲載された結果の有用な FFM における排便機能評価因子 (FFP:fecoflow pattern、Fmax:fecoflow max、TR:tolerance rate、ER:evacuative rate、など) を中心に再検討する。

2) Fecoflowmeter の更なる改良と様々な領域における FFM の応用：

以前、改造使用した Uroflowmeter をマイコン部でさらに縦軸の便流速度スケール(ml/秒)と横軸の時間スケール(秒)を多段階的に変更できるよう様なシステムを新たに導入し、便座の便流受け漏斗部でその形状を段階的に改造する(研究代表者の preliminary study で尿流速度は最大でも 50ml/sec、鎖肛やヒルシュスプルング病術後例での排便機能良好例で 100ml/sec、健常例で 150-180ml/sec ということが判明している)。実際には、このスケール可変性、及び便座の便流受け漏斗部を改造しながら以前測定したことのある患児に再び各種条件下で測定を行いハード面での再現性及び問題点も探求する。更に、スケール変更によって様々な領域における FFM の応用として小児排便機能障害例に留まらず、成人直腸癌術後排便機能障害例、潰瘍性大腸炎に対する結腸全摘、回腸 W ポーチ再建術後症例の排便機能を検討する

3) Fecoflowmetry(FFM)による消化管作動漢方製剤の客観的薬効判定：

本研究の目標は漢方製剤の治療効果判定であり、対象とする漢方処方も多岐にわたる。一般的に漢方製剤の成分の特徴から考察すると大黄、山椒、半夏を含む処方は消化管運動を亢進させ、柴胡、厚朴、人參、生姜、大棗、甘草などは個体差があり、概ね消化管運動に調節的に働くことが多いといわれる。平成 21 年度は直腸肛門奇形術後に多い痙攣型を中心に大建中湯 (0.3g/kg/day、分3) を用いることし基本指針に則り処方し投薬前と投薬後2ヶ月以上経過してから FFM を行い排便障害例の排便機能の客観的評価を行い、測定データの解析と結果をまとめ英文誌に投稿する。更に、大建中湯以外の漢方方剤の排便障害例への応用と効果判定として、大建中湯不応例、体質変化で無効になった症例に、調胃承気湯、大黄甘草湯、潤腸湯、などを処方しその効果を FFM で判定する。

### 4. 研究成果

1) fecoflowmetry(FFM)評価項目の再検討：  
術後6年以上経過した小児直腸肛門外科術

後遠隔期例 12 例(Hirschsprung 病術後 1 例、直腸肛門奇形術後 11 例)に対し FFM を施行。排便機能良好例では fecoflow pattern (FFP) は Block と Segmental であった。Kelly の臨床スコア (KCS) 高値例では、Fmax、肛門管静止圧(AP)、ER も有意に高値であった。更に Fmax と AP、ER に有意な正の相関を認め、FFP が Block の症例は Fmax、ER 共に有意に高値であった。FFM では Fmax、ER、FFP が特に有用であった。

## 2) Fecoflowmeter の更なるスケール変更と様々な領域における Fecoflowmetry (FFM) の応用 :

現在まで蓄積してきた FFM のデータを元に、縦軸の模擬便流速のフルスケールを 100-200ml/sec と予想流量にあったスケール選択可能に変更し PC 取り込みも可能で長時間記録可能な、便座も小児でも着席可能な新しい Fecoflowmeter を導入した。成人直腸癌術前術後の排便機能評価に試験的に使用し、上述のスケール変更によって様々な FFM が可能になった。

下部直腸癌術後の 44 例にも応用し、従来の内圧検査だけではなく、FFM による FFP、Fmax、ER、TR などが排便機能評価上有用であった。

成人潰瘍性大腸炎での大腸全摘 W 型回腸囊再建例での FFM における測定評価が未だなされていないことに着目し、術後の頻便等、排便障害の漢方を中心とする薬物治療を行う前の評価を 16 例に対して合わせて行い、FFP は block 型が 87%であったこと、術後経過年数と Fmax や TR との強い相関、などが判明し、改めて FFM の有用性が確認された。この結果は欧文誌に投稿し掲載された (International Surgery 96:201-206,2011)。

## 3) Fecoflowmetry (FFM) による消化管作動漢方製剤の客観的薬効判定 :

機能的便秘の分類には弛緩型、直腸型、痙攣型がある。小児直腸肛門外科術後例の頑固な便秘には弛緩形が多いと思われる。まず弛緩型に対しては大黃を含まない処方考慮し、大建中湯を第 1 選択とした。

まず、当科および当科関連病院で根治術を施行した直腸肛門奇形術後遠隔期患児 (平均 7.8 歳) のうち、特に高度な排便障害を呈する 6 例を対象とし、従来より内服していた酸化マグネシウムに加え、大建中湯 (0.3g/kg、分 2 ないし分 3) を平均 127.5 日間内服させ、投与前後における臨床排便スコア (Kelly's Score、KCS)、FFM における FFP、Fmax、TR、ER、肛門内圧測定結果を比較、検討した。大建中湯投与により、KCS は改善傾向 ( $p=0.07$ )、Fmax、ER は有意に高値となった ( $p=0.029$ ,  $p=0.029$ )。大建中湯投与後、最大

模擬便排出速度、模擬便排出率の改善を認めたことにより、大建中湯は下部直腸クリアランスを有意に改善させることが判明し、また、FFM は排便機能の治療効果判定に有効であることが示唆され、成果は英文誌に投稿し掲載された (International Surgery 95:350-355,2010)。また、FFM の有用性を邦文誌にも報告した (小児外科 42:740-744、2010 および小児外科 43:618-622、2011、および漢方医学 36:38-42、2012)。

大建中湯不応例や効果の低い症例に芒硝や大黃を含有する大黃甘草湯や調胃承氣湯を投与し平均半年以上経過したのちに FFM 施行し FFP、Fmax、ER の有意な改善を認め、FFM 評価の有用性が示唆された。これらから、大黃や芒硝を含んだ漢方製剤で治療しなければならない (大黃甘草湯、調胃承氣湯) 群と含まないで治療可能な (大建中湯など) 群が存在することが判明した。これは、漢方医学的評価で前者が実証、後者が虚証ということに該当した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 5 件)

① Takagi A, Yagi M, Tanaka Y, Asagiri K, Asakawa T, Tanaka H, Ishii S, Egami H, Akaiwa M, Tsuru T : The herbal medicine daikenchuto ameliorates an Impaired anorectal motor activity in postoperative pediatric patients with an anorectal malformation — A pilot study International Surgery 95:350-355,2010, 査読有

② 石井信二、八木 実、高木 章子、田中芳明、浅桐公男、朝川貴博、田中宏明、中尾志生子、七種伸行、小島伸一郎、古賀義法、橋詰直樹 : Fecoflowmetry の現状と今後の展開 小児外科 42 : 740-744、2010、査読無

③ Kobayashi Y, Iiai T, Yagi M, Okamoto H, Tani T, Hatakeyama K : Postoperative defecatory function of an ileal pouch-anal anastomosis after a restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: Evaluation using fecoflowmetry International Surgery 96:201-206,2011, 査読有

④ 八木 実、石井信二、橋詰直樹、高木 章子、深堀 優、田中芳明、浅桐公男、朝川貴博、田中宏明、小島伸一郎、七種伸行、古賀義法、吉田 索 : 直腸肛門運動機能検査の基礎とスタンダード 小児外科 43 : 618-622、2011、査読無

⑤ 八木 実 : 小児便秘に対する大建中湯の効果をフェコフローメトリーにより判定 漢

方医学 36 : 38-42、2012、査読無

〔学会発表〕(計 4 件)

①高木章子：Fecoflowmetry による大建中湯の排便機能に対する効果判定 第 46 回日本小児外科学会総会、2009.6.1、大阪国際会議場（大阪市）

②Yagi M: Herbal medicine Daikenchuto ameliorates disordered anorectal motor activity in the postoperative patients with anorectal malformation. 16th international paediatric colorectal club meeting, 2009.6.16, Graz (Austria)

③八木 実：直腸肛門運動機能検査の基礎とスタンダード 第 40 回日本小児消化管機能研究会、2010.2.20、富士桜荘（山梨県富士河口湖町）

④八木 実：自験例からみた代表的漢方方剤の EBM ～六君子湯・大建中湯・茵陳蒿湯を中心に～ 第 16 回東海漢方研究会、2012.1.25、名古屋大学鶴友会館（名古屋市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

八木 実 ( YAGI MINORU )

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：10251802

### (2)研究分担者

浅桐 公男 ( ASAGIRI KIMIO )

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：90268946

高木 章子 ( TAKAGI AKIKO )

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：10320243

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：