

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590867

研究課題名(和文)脳機能障害患者の排便障害に対する大建中湯、温熱療法の効果の検討

研究課題名(英文) Effects of Daikenchuto and thermal therapy for the treatment of constipation in poststroke patients

研究代表者

高山 真 (Takayama, Shin)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80579954

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：便秘症状に対して通常治療を行っている脳血管障害後遺症患者(平均年齢78歳)を対象に、通常治療を継続しつつ漢方薬大建中湯(1日量15g)を4週間追加内服したところ、便秘臨床スコア(排便頻度や下剤・浣腸・摘便の必要性など)や腸内ガス量が通常治療のみと比べて有意に改善した。漢方薬内服による副作用は確認されず、本研究により脳血管障害後遺症患者の便秘症状に対し、大建中湯が安全かつ有効であることが示された。

また、便秘症状に対して通常治療を行っている脳血管障害後遺症患者(平均年齢79歳)を対象に、40℃で15分間腹部を温める刺激を行ったところ、腸の血流である上腸間膜動脈血流が増加する傾向を示した。

研究成果の概要(英文)：Poststroke patients with functional constipation were recruited in a study on the effects of the traditional Japanese medicine Daikenchuto (DKT). Thirty-four patients (mean age: 78 years) were randomly assigned to 2 groups; all patients received conventional therapy for constipation, and patients in the DKT group received 15g/day of DKT for 4 weeks. Constipation scoring system (CSS) points and the gas volume score (GVS) were recorded before and after a 4-week observation period. The total score on the CSS improved significantly in the DKT group compared to the control ( $p < 0.01$ ). The GVS was also significantly reduced in the DKT group compared to the control ( $p = 0.03$ ). DKT in addition to conventional therapy is effective in treating functional constipation in poststroke patients.

Abdominal thermal stimulation (40℃, 15 minutes) tended to increase the superior mesenteric artery blood flow in poststroke patients (mean age: 79 years) with functional constipation ( $p = 0.065$ ).

研究分野：東洋医学(漢方)

キーワード：漢方 東洋医学 脳血管障害後遺症 便秘 大建中湯 漢方薬

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 排便障害は一般診療において最も訴えの多い愁訴の一つであり、様々な病態に合併する。脳血管障害後遺症では自律神経制御の低下や筋力低下などから消化管運動の低下が起こるため、便秘の頻度が高い。国内・国外における排便コントロールのプロトコールにおいては、緩下剤の使用や腸管運動を補助する薬剤などが推奨され、慢性便秘にはこれらの薬剤が長期的に用いられることも多い。しかし、難治性の便秘では、絶食や下剤による治療を行ったにも関わらず腸閉塞に至る患者も散見されていた。

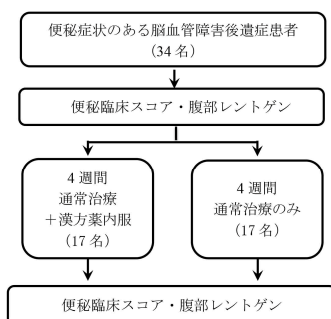
(2) 大建中湯投与や腹部温熱刺激は、副交感神経系の促進をもたらし、消化管関連ペプチドホルモンの分泌を促進させ、腸蠕動運動の促進と腸管血流の増加を引き起こすと報告されている。自律神経系反応が低下し排便障害を来した脳機能障害患者においては、大建中湯や腹部温熱刺激が腸管血流や腸管運動を促進させ排便障害を改善することが予想されていたため、本研究を計画した。

### 2. 研究の目的

脳血管障害後遺症患者において難渋することの多い便秘に対する大建中湯・腹部温熱刺激の有効性を検討する。

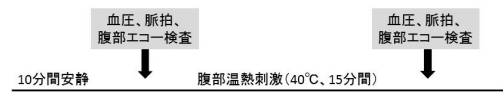
### 3. 研究の方法

(1) Rome III 診断基準によって評価した機能的便秘を伴う脳血管障害後遺症患者を6カ所の協力病院において募集した。マッチドペアのランダム割り付け法により被験者を介入群と対照群に割り付け、両群ともに便秘に対する従来の治療を継続した上で、介入群には大建中湯 15g 分 3 で 4 週間の投与を行った。(大建中湯は、乾姜、人參、山椒、膠飴の4種類からなる漢方薬であり、お腹の冷えや腹痛、腹部膨満感などに使用される。)全ての被験者について、4 週間の観察期間の前後に便秘臨床スコアである Constipation scoring system (CSS) の記録、空腹時における腹部単純レントゲン臥位正面像の撮影、Calcitonin gene-related peptide (CGRP) の採血を行った。腹部単純レントゲン写真に対して Koide 法により Gas volume score (GVS) を算出し、これらの変数について統計的に群間比較および群内前後比較を行った(図1)。



(図1. 研究の流れ：通常治療 + 漢方内服グループ(17名)と通常治療のみのグループ(17名)に分かれた。両グループともに下剤や浣腸・摘便など、従来からの便秘治療は継続した上で、通常治療 + 漢方グループは、漢方薬(大建中湯) 15g を 1日3回に分けて4週間内服した。評価は、便秘臨床スコア(排便頻度や下剤・浣腸・摘便の必要性など)と腸内ガス量(腹部レントゲンから計算)により行った。)

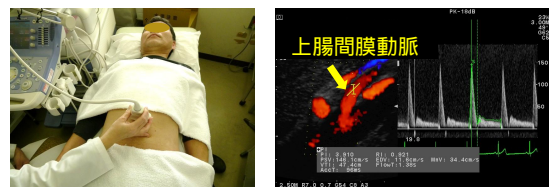
(2) Rome III 診断基準によって評価した機能的便秘を伴う脳血管障害後遺症患者を募集し、予備的研究として少人数を対象に 40 で 15 分間臍部を中心として直径 10 cm の温熱装置を用いて腹部を均一に温める介入を行い、刺激の前後で腹部エコーを用いて上腸間膜動脈血流を測定し比較を行った(図2, 3, 4)。



(図2. 腹部温熱刺激と検査の流れ)



(図3. 腹部温熱刺激の様子: 40 で 15 分間臍部を中心として直径 10 cm の温熱装置を用いて腹部を均一に温める)

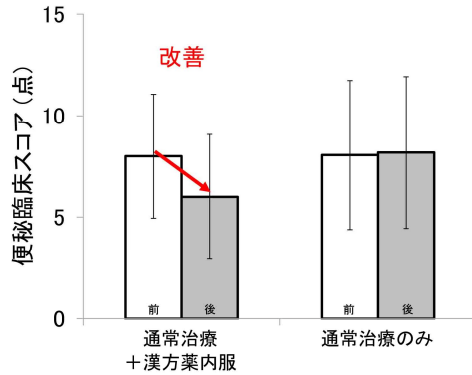


(図4. 腹部エコー検査の様子(左)とエコー画像(右))

### 4. 研究成果

(1) 34 名の被験者(平均年齢; 78.1 ± 11.6 歳, 男性: 女性 = 17:17) が参加した。介入群と対照群の群間比較において CSS の総得点はいずれも介入群が対照群よりも有意に低下していた(いずれも  $p < 0.01$ )。CSS の下位尺度では排便頻度、残便感、下剤・浣腸・摘便の必要性において介入群が有意な低下を示した(各々,  $p < 0.01$ ,  $p = 0.049$ ,  $p = 0.03$ )(図5, 表1)。さらに、採血では介入群において CGRP は増加傾向を示したが群間比較、群内比較ともに有意差は認められなかった( $p = 0.08$ ,  $p = 0.15$ )。GVS は対照群と比較し介入群において有意に減少した( $p = 0.03$ )(図6, 7)。血漿 CGRP の有意な変化は認められなかった(図8)。大建中湯投与によ

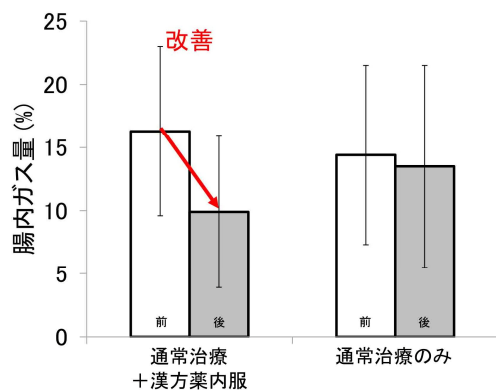
る注目すべき副反応は認められなかった。



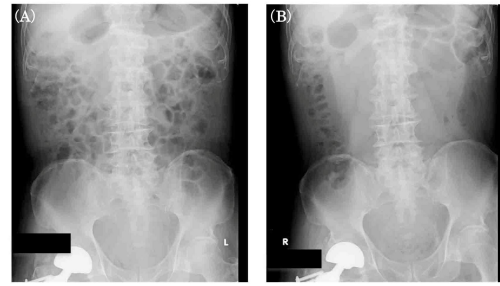
(図 5. 便秘臨床スコアの比較：通常治療 + 漢方グループでは、4 週間の漢方薬内服により便秘臨床スコアは平均 8.0 点から 6.0 点へと改善した。通常治療のみのグループでは、ほとんど変化がなかった)

	介入群 (n=17)		群内比較 p	対照群 (n=17)		群内比較 p	ANOVA 交互作用 p	観察後 群間比較 p
	観察前	観察後		観察前	観察後			
問 1 (点) 排便頻度	2.2 ± 1.5	1.2 ± 1.4	<0.01*	2.1 ± 1.4	2.1 ± 1.5	0.33	<0.01*	0.08
問 2 (点) 排便時障害	0.5 ± 0.9	0.3 ± 0.7	0.08	0.6 ± 0.9	0.6 ± 0.9	1.00	0.07	0.30
問 3 (点) 残便感	1.2 ± 1.2	0.8 ± 1.0	0.049*	1.5 ± 1.3	1.6 ± 1.4	0.33	0.03*	0.052
問 4 (点) 腹痛	0.4 ± 0.8	0.4 ± 0.7	0.33	0.7 ± 1.0	0.7 ± 0.9	1.00	0.33	0.31
問 5 (点) 排便所要時間	—	—	—	—	—	—	—	—
問 6 (点) 下剤/洗腸/排便	1.8 ± 0.5	1.4 ± 0.8	0.03*	1.7 ± 0.7	1.7 ± 0.7	1.00	0.02*	0.37
問 7 (点) 排便努力頻度	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	1.00	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	1.00	1.00	1.00
問 8 (点) 便秘歴	1.9 ± 1.1	1.9 ± 1.1	1.00	1.5 ± 0.9	1.5 ± 0.9	1.00	1.00	0.31

(表 1. CSS の下位尺度得点の変化：介入群の観察前後比較で、順に問 1 (p < 0.01)、問 3 (p = 0.049)、問 6 (p = 0.03) と有意な減少を認めた。)



(図 6. 腸内ガス量の比較：通常治療 + 漢方グループでは、4 週間の漢方薬内服により腸内ガス量は平均 16.3% から 9.9% へと改善した。通常治療のみのグループでは、ほとんど変化がなかった。)



(図 7. 代表的症例の腹部レントゲン写真の前後比較：(A) は大建中湯内服前、(B) は大建中湯 4 週間内服後。大建中湯 4 週間内服により、腸内ガス量は 26.0% から 12.3% へと減少した。見た目にも黒く写るガスが少なくなっている。)

	介入群 (n=17)		群内比較 p	対照群 (n=16)		群内比較 p	ANOVA 交互作用 p	観察後 群間比較 p
	観察前	観察後		観察前	観察後			
CGRP (pg/ml)	409 ± 482	452 ± 574	0.15	270 ± 172	251 ± 118	0.31	0.08	0.18

(図 8. CGRP の変化)

(2) 9 名の被験者 (平均年齢 ; 78.9 ± 7.3 歳, 男性 : 女性 = 3:6) が参加した。腹部温熱刺激を行うことにより上腸間膜動脈平均血流速度が 65.7 ± 21.5 cm/s から 75.9 ± 25.9 cm/s に上昇傾向を示した (p = 0.065)。しかしながら、腸管ガスの多い便秘患者で腹部エコーを行っているため、描出困難例もあり検査の再現性にばらつきが大きかったため、長期効果の検討は行うことができなかった。

本研究により脳血管障害後遺症患者の便秘症状に対し、大建中湯が安全かつ有効であることが示された。本研究の疾患対象における漢方薬による便秘症状の改善効果はこれまでに報告はなく、世界的影響力のある先駆的研究成果となった。臨床的效果のみならず、脳血管障害後遺症患者の生活の質の向上や家族、看護師、介護士の負担軽減にも役立つことが期待できる点において本研究は意義のあるものであり、地域医療の現場で広く漢方薬が用いられるエビデンスの一助にもなる。今後は寝たきりの患者の多い在宅医療の現場における漢方薬のエビデンスの構築に向け、拡大研究を行いたいと考える。

### 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 3 件)

- (1) 沼田 健裕, 高山 真, 岩崎 鋼, 石井 正 脳血管障害後遺症患者の便秘症状に対する漢方薬大建中湯を用いた前向き比較試験 漢方と最新治療, (査読有), 2015 年 5 月 25 日

- (2) Numata T, Takayama S, Tobita M, Ishida S, Katayose D, Shinkawa M, Oikawa T, Aonuma T, Kaneko S, Iwasaki K, (他 4 名) .

Traditional Japanese medicine daikenchuto improves functional constipation in poststroke patients. Evidence-based complementary and alternative medicine: vol.2014; 2014; 1-8. (査読有)  
DOI: 10.1155/2014/231258

- (3) 沼田 健裕

脳血管障害後遺症患者の便秘症状に対する漢方薬大建中湯の効果の検討  
医学博士論文(査読有)  
(リポジトリ)  
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/231258>)

[学会発表](計 5 件)

- (1) 高山 真, 沼田 健裕, (他 5 名)  
東北大学における卒前、卒後漢方医学教育の現状  
第 46 回日本医学教育学会  
2014 年 7 月 19 日(和歌山県立医科大学, 和歌山)
- (2) 沼田 健裕, 高山 真, 金子 聡一郎, 岩崎 鋼, 及川 隆司, 新川 光俊, 片寄 大, (他 2 名)  
便秘症状のある脳血管障害患者に対する大建中湯内服効果の前向き研究  
第 65 回日本東洋医学会学術総会  
2014 年 6 月 29 日(東京国際フォーラム, 東京)
- (3) 高山 真  
東北大学における鍼灸に関する教育・研究・診療の現状と東日本大震災に被災地で行った鍼灸マッサージ医療活動の報告  
第 65 回日本東洋医学会学術総会  
2014 年 6 月 29 日(東京国際フォーラム, 東京)
- (4) Takayama Shin  
The effects of acupuncture and abdominal thermal stimulation on blood flow in humans  
39th World Congress of International Society of Medical Hydrology and Climatology  
2014 年 5 月 11 日(国立京都国際会館, 京都)
- (5) 沼田 健裕, 高山 真, 岩崎 鋼, 石井 正  
脳血管障害後の便秘症状に対する大建中湯の効果  
第 111 回日本内科学会総会

2014 年 4 月 11 日(東京国際フォーラム, 東京)

[その他]

ホームページ等

- (1) 脳血管障害後遺症患者の便秘症に漢方薬が有効-便秘治療に新たな可能性-  
<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/release/news/2959.html>
- (2) 東北大学病院 漢方内科 フェイスブック 最近の論文報告(8)  
<https://www.facebook.com/kampo.tohoku.med>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者

高山 真 (TAKAYAMA, Shin)  
東北大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 80579954

- (2) 研究分担者

岩崎 鋼 (IWASAKI, Koh)  
国立病院機構西多賀病院・漢方医学センター・センター長  
研究者番号: 90396432

関 隆志 (SEKI, Takashi)  
東北大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号: 90396432

菊地 章子 (KIKUCHI, Akiko)  
東北大学・病院・医員  
研究者番号: 00400325

- (3) 研究協力者

飛田 宗重 (TOBITA, Muneshige)  
国立病院機構米沢病院・院長

石田 秀一 (ISHIDA, Syuichi)  
石巻港湾病院・院長

及川 隆司 (OIKAWA, Takashi)  
国立病院機構八戸病院・院長

青沼 孝徳 (AONUMA, Takanori)  
涌谷町・町民医療福祉センター・センター長

片寄 大 (KATAYOSE, Dai)  
宮城利府掖済会病院・副院長

新川 光俊 (SHINKAWA, Mitsutoshi)  
光が丘スペルマン病院・医長

沼田 健裕 (NUMATA, Takehiro)  
東北大学・病院・医員

金子 聡一郎 (KANEKO, Soichiro)  
東北大学・病院・技術補佐員