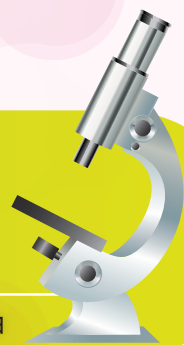


繊維欠乏食誘発便秘に対する 乙字湯の有用性検討

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 河口 恵、瀬島 健裕、藤田 日奈、韓 立坤



はじめに

便秘は、身近な体の不調である。便秘は単に排便量の減少だけでなく、痔疾の併発・悪化、腹痛・腹部膨満感、肌荒れ、イライラするといった身体的および精神的な諸症状をも引き起こし、QOL低下の一因になると考えられている。近年、便秘の有訴者は増加傾向にあり、20～50歳代では女性の有訴者が多く、60歳以降の高齢者層になると男女ともにその割合が急増する¹⁾。超高齢社会を迎えたわが国において、便秘治療の重要性は今後さらに高まると考えられる。2017年発行の「慢性便秘診療ガイドライン」において第一選択薬は浸透圧性下剤の酸化マグネシウムだが、血清マグネシウム値を上昇させる恐れもあるため、高齢者などには慎重投与が求められる²⁾。

便秘に対して漢方薬は、体質に合わせて処方でき、便秘体質を改善できるという点で治療選択肢にあげられる。その中で、乙字湯は痔疾に対し頻用される処方であり、便秘の効能も有している。その臨床報告においては、妊婦の便秘^{3, 4)}および種々の慢性便秘に対する改善効果等^{5, 6, 7)}が示されており、高齢者や痔疾患を有する方の排便管理にも使用されている^{8, 9)}。一方、動物モデルを用いた乙字湯の基礎的検討の報告は少ない。そこで今回、動物モデルを用いて乙字湯の便秘に対する有用性を検討したので報告する。

試験方法と結果

【試験 1】

食物繊維不足により便秘が生じることは、広く知られている。1960年代以降、食生活の欧米化に伴い日本人の平均食物繊維摂取量は大幅に減少し、現在もその状況は変わっていない¹⁰⁾。食生活の見直しにより改善できると考えられるが、

維持透析患者など食事制限がされる場合は食事から食物繊維を摂取することは容易ではない。そこで、マウスを用いた繊維欠乏食誘発便秘モデルに対する乙字湯の有用性検討を行った。

【方 法】 ICR系雄性マウス(8週齢)を体重を基に群分けし、通常食として精製飼料AIN-93G、繊維欠乏食としてセルロースパウダーを抜いたAIN-93G(共にオリエンタル酵母工業(株))を用い飼育した。繊維欠乏食給餌2週間後に、乙字湯エキシ(630mg/kg(ヒト1日量に相当)、1,260mg/kg)またはセンナエキシ(220mg/kg)を1日1回2週間経口投与した。溶媒対照として蒸留水を経口投与した。投与開始後2週間の時点で、経口投与直後～24時間後における糞便個数および湿重量を測定した。また、採取した糞便を撮影し、Image Jを用いて糞便長を測定した。さらに、乾燥処理後の重量から糞便水分含有率を算出した。なお、乾燥処理には、投与後18～24時間において2時間おきに採取した糞便を用いた。

【結 果】 繊維欠乏食誘発便秘モデルにおいて、通常食群と比較して、繊維欠乏食群では糞便個数および糞便湿重量が減少し、便秘症状を呈した。乙字湯投与により、糞便個数の増加傾向、糞便湿重量の増加および糞便水分含有率の上昇が認められた。糞便長を計測したところ、繊維欠乏食摂食により短縮した糞便長が、乙字湯投与により回復した(図1)。

糞便の観察を行ったところ、センナ投与群ではすべてのマウスで下痢が発生した。乙字湯投与群では、1,260mg/kg投与群においてマウスの約12～25%で下痢が認められたが、630mg/kg 投与群では下痢症状は呈さなかった。乙字湯1,260mg/kg投与群で認められた下痢便の個数は、センナ投与群と比較して顕著に少なかった(data not shown)。

【試験 2】

試験1において乙字湯投与による便秘改善効果が認められたため、排便に関与する小腸輸送能に着目し、正常マウスに

図1 繊維欠乏食誘発便秘に対する乙字湯の効果

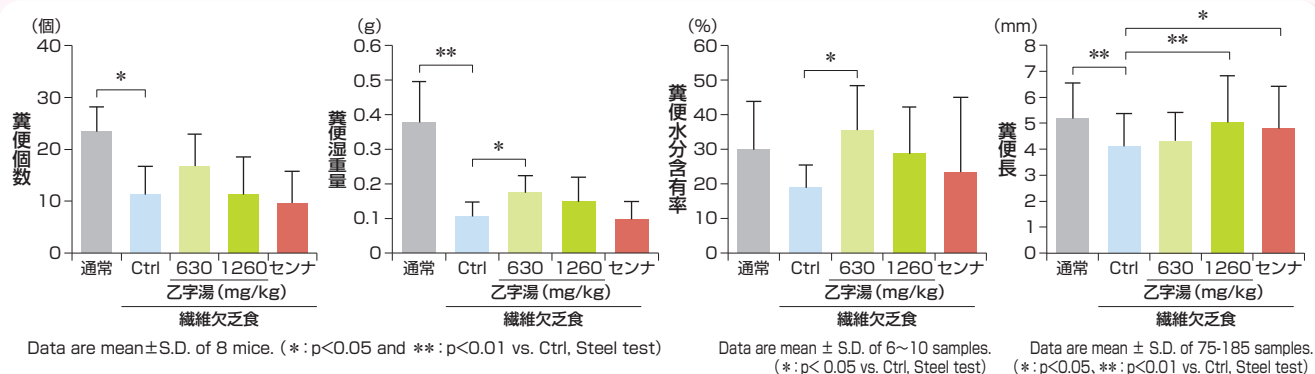
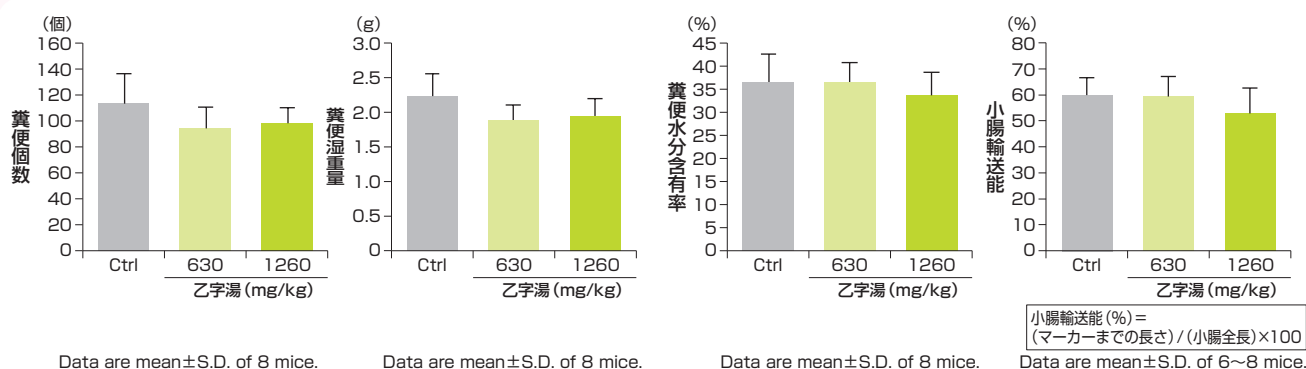


図2 乙字湯の正常マウスに対する検討



対する検討を行った。

【方 法】 ICR系雄性マウス(8週齢)を体重を基に群分けし、飼育繁殖固形飼料CE-2(日本クレア(株))を用い飼育した。乙字湯エキス(630mg/kg(ヒト1日量に相当)、1,260mg/kg)または蒸留水を1日1回、1週間経口投与した。投与開始後1週間の時点で、経口投与直後~24時間後における糞便個数および湿重量を測定し、乾燥処理後の重量から糞便水分含有率を算出した。乾燥処理には、投与後18~24時間において2時間おきに採取した糞便を用いた。また、マウスを一晩絶食させた後、乙字湯経口投与60分後に炭末液を経口投与し、30分後に開腹して炭末液の移動割合を算出することで小腸輸送能の評価を行った。

【結 果】 正常マウスでの検討では、糞便個数、糞便湿重量、糞便水分含有率および小腸輸送能に関して、乙字湯投与による顕著な変化は認められなかった(図2)。また下痢便も呈さなかった(data not shown)。

临床上、乙字湯は便秘や痔核の保存的治療・術後管理に使用されている^{11, 12, 13, 14)}ことも併せて考えると、乙字湯は直接炎症部位に効果を示すのみならず、硬便を柔らかくすることで痔疾部位への負担を軽減する処方であると示唆される。

水分含有率が上昇するメカニズムについて、アクアポリン(Aquaporin: AQP)の関与が考えられる。AQPは細胞膜に存在し、水を通過させる水チャネルタンパク質である¹⁵⁾。大腸では特にAQP3が多く発現していることが知られており、硫酸マグネシウム、ピサコジルまたは大黃を用いてラットに下痢を誘発した際、AQP3の発現変動により瀉下作用を示すことが報告されている¹⁶⁾。また、漢方薬における利水作用がAQPを介すると報告されており^{17, 18, 19, 20)}、乙字湯による糞便の水分含有率上昇についてもAQPの関与が示唆される。今後、詳細な検討を行っていきたい。

【参考文献】

- 厚生労働省: 平成28年国民生活基礎調査の概況
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/index.html>
- 厚生労働省 医薬・生活衛生局: 医薬品・医療機器等安全性情報No.328(2015年12月)酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について
- 立山一郎 ほか: 妊婦の便秘症に対するカネボウ乙字湯エキス細粒の臨床的有用性の検討. 産科と婦人科 60: 930-933, 1993
- 合阪幸三 ほか: 妊婦の便秘症に対する乙字湯の臨床効果の検討. 産婦人科の世界 46: 77-80, 1994
- 川上保文: 抗精神病薬の服薬に伴う便秘症に対する乙字湯の使用経験. ヘルメディコ 10: 25-26, 1994
- 後藤健文 ほか: 抗うつ薬投与中の便秘症に対する乙字湯の臨床効果. Prog.Med. 17: 367-369, 1997
- 内間恭武: 慢性便秘症に対する乙字湯の臨床効果. 医学と薬学 72: 869-878, 2015
- 鈴木秀実: 高齢者集合住宅における高齢者の排便コントロールの重要性および痔や腰痛、認知症を伴う便秘症例への漢方加療. phil漢方 59: 22-24, 2016
- 栗原浩幸 ほか: 痔核・裂肛の排便管理に対する乙字湯の有用性. phil漢方 74: 12-13, 2019
- 厚生労働省: 国民健康・栄養調査
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyuu_chousa.html
- 吉雄敏文 ほか: 内痔核に対する乙字湯の臨床効果. 新薬と臨床 40: 2087-96, 1991
- 遠藤 剛: 痔核の薬物療法における乙字湯の使用経験. Prog. Med. 17: 2154-2156, 1997
- 加藤典博 ほか: ALTA(硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸)硬化療法と痔核結紮切除術の併用療法における乙字湯の効果. 医学と薬学60: 747-753, 2008
- 加藤典博 ほか: 硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸(ALTA療法)における乙字湯の併用効果. 日本大腸肛門病学会雑誌 68: 147-150, 2015
- 鈴木雅一 ほか: アクアポリンの構造・機能、およびその多様性—脊椎動物を中心として. 生化学 86: 41-53, 2014
- 五十嵐信智: 大腸におけるアクアポリン3の機能解析とその発現制御機構の解明. 薬学雑誌, 133: 955-961, 2013
- 磯濱洋一郎: 炎症・水毒 和漢薬によるアクアポリン水チャネルの機能調節. 漢方と最新治療 17: 27-35, 2008
- 糸美智子 ほか: 5/6腎摘ラットにおける尿濃縮力とアクアポリン発現に対する五苓散の影響. 日薬理誌 143: 65-68, 2014
- 磯濱洋一郎: ケイガイによるAQP3発現亢進作用. 日薬理誌 143: 115-119, 2014
- 磯濱洋一郎 ほか: 五苓散による慢性硬膜下血腫治療の薬理学的合理性. ファルマシア 54: 139-143, 2018

考察とまとめ

今回、繊維欠乏食誘発便秘モデルおよび正常マウスに対する乙字湯の効果を検討した。繊維欠乏食誘発便秘モデルは便秘症状を呈し、乙字湯投与により、糞便個数の増加傾向、糞便湿重量の増加、糞便水分含有率の上昇および短縮した糞便長の回復が認められた。

一方、陽性対照のセンナ投与群ではCtrl群と比較して変化が認められなかった。これは下痢の発生により回収可能な固形便が減少したためと考えられ、繊維欠乏食給餌下においては下痢を呈しやすい状態であると推察される。しかしながら乙字湯630mg/kg投与では下痢の副作用は認められなかった。

正常マウスでの検討では、糞便個数、糞便湿重量、糞便水分含有率および小腸輸送能に関して、乙字湯投与による顕著な変化は認められず、下痢も呈さなかった。

以上の結果から、乙字湯は即時的な薬効発現は認められないものの、下痢などの副作用頻度が少なく、繊維不足による便秘に対して有効であることが示された。乙字湯投与により糞便水分含有率が上昇したことから、便秘改善作用の一つとして便を柔らかくすることで排便を促したと考えられる。