

60 minute on-line seminar (6)

外科と漢方

ver.4.2



Revised on
Feb 7, 2021

外科医には常識？



Rx 大建中湯

15g 分3 7日分

何となくやってるが
エビデンスも
あるようだし

よく聞いてみると...



薬理的にどんな薬が
分かって使ってるの？

パンテノールか
ジノプロストの
ような薬だろ？



やっぱりその程度だったか



パンテノールやジノプロ
ストと同じような薬だっ
たら、わざわざ漢方薬
じゃなくてもいいでしょ
こりゃあしっかり薬理を
教えねばならんな

外科漢方の草分け鍋谷欽市先生に伺う

Q：大建中湯は現在、術後イレウス患者の第一選択肢といっても過言ではないほど普及していますが、先生のご研究はいつ頃からですか？

A：昭和60年に術後の便秘に大建中湯を投与して有効という発表を行っています。その後、他の先生が胃管から注入して単純性イレウスに有効であったという報告があります。私は平成2年に術後イレウス患者に大建中湯を投与して、腹壁サーモグラフィーで調べると、投与後に温度が上昇し軽快、腹部の血行を改善していることを発表しています。このあたりから大建中湯が注目されてきました。



まずはエビデンスから示す



一般社団法人 Kampo Medicine Since 1950
日本東洋医学会

リンク | サイトマップ | お問い合わせ | English
文字のサイズを変更

一般の方へ | 医療関係者の方へ | 日本東洋医学会概要 | 入会のご案内 | 会員ログイン

お知らせ | 学会誌 | 専門医になるには | 学術事業のご案内 | 学術関連情報

ホーム | 医療関係者の方へ | 学術関連情報 | 遠方EBM | 1.構造化抄録および構造化抄録作成論文リスト
(structured abstract and included references list)

遠方医療エビデンスレポート
2016 (EKAT 2016)

本 version について
version の履歴
Executive summary

1.構造化抄録・論文リスト
2.本プロジェクトの位置
3.目的
4.構造化抄録作成のステップ
5.選択・除外論文の概要
6.他のプロジェクトとの関連など
7.除外論文リスト
8.利益相反関連事項
9.作成メンバー
10.謝辞
11.問い合わせ先
全文PDF
released 2020.06.15

1.構造化抄録および構造化抄録作成論文リスト
(structured abstract and included references list)

EKAT Appendix 2017
EKAT Appendix 2018

構造化抄録検索
検索解除
検索

I. RCT

1. 感染症 (ウイルス性肝炎を含む) (21抄録, 27論文)
2. 癌 (癌の術後、抗癌剤の不特定な副作用) (79抄録, 97論文)
3. 貧血などの血液の疾患 (8抄録, 9論文)
4. 代謝・内分泌疾患 (13抄録, 17論文)
5. 精神・行動障害 (20抄録, 24論文)
6. 神経系の疾患 (アルツハイマー病を含む) (15抄録, 18論文)
7. 眼の疾患 (4抄録, 5論文)
8. 耳の疾患 (9抄録, 9論文)
9. 循環器系の疾患 (17抄録, 20論文)
10. 呼吸器系の疾患 (インフルエンザ、鼻炎を含む) (55抄録, 71論文)
11. 消化管・肝胆膵の疾患 (63抄録, 82論文)
12. 皮膚の疾患 (15抄録, 18論文)
13. 筋骨格・結合組織の疾患 (21抄録, 20論文)
14. 泌尿器・生殖器の疾患 (更年期障害を含む) (40抄録, 47論文)
15. 産前・産後の疾患 (11抄録, 13論文)
18. 症状および徴候 (24抄録, 33論文)
19. 損傷、中毒、術後の疼痛 (9抄録, 9論文)
21. その他 (41抄録, 46論文)

II. メタアナリシス

6. 神経系の疾患 (アルツハイマー病を含む) (1抄録, 1論文)

漢方治療エビデンスレポート (EKAT)

Appendix 2018 2020. 6. 1

文献

Ishizuka M, Shibuya N, Nagata H, et al. Perioperative administration of traditional Japanese medicine daikenchuto relieves postoperative ileus in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Anticancer Research* 2017; 37: 5967-74. Pubmed ID: 29061775

1. 目的

メタアナリシスによる消化管がんの術後腸閉塞 (PI) に対する周術期大建中湯 (DKT) 投与の有効性の評価

2. データソース

Cochrane Library, PubMed, the Web of Science, 医学中央雑誌 (2016年12月までに掲載された文献) から大建中湯, Daikenchuto, TJ-100, TU-100 を探索語として文献を検索・収集。

3. 研究の選択

組み入れ基準 1) RCT もしくは他の臨床比較試験 (後ろ向き研究は除く)、2) 消化管がん PI に関する評価の記載、3) リスク比 (RR) あるいは標準化罹患比 (95%の信頼区間) に関するデータの記載、4) サンプルサイズの記載、5) 和文か英文である、6) すべての病態の PI を対象とする (麻痺性なども含む)。

除外基準 1) 対照群の説明がない、結果の件数を抽出できない、2) 泌尿器、婦人科、小児の悪性・非悪性の手術、動物モデルに関連する手術、3) レター、コメント、返答、論説、レビュー、4) 著者、施設、参加者の重複が考えられる文献。

4. データの抽出

すべての文献を2人の著者が独立して組み入れ基準、除外基準、PICO基準にしたがってレビューを実施し、相違点は議論で解決した。筆頭著者名、掲載年、研究が実施された国名、研究デザイン、PI発症数とサンプル数を2人の著者が適合文献から抽出。必要なデータが得られない場合には原著者に問い合わせた。

漢方治療エビデンスレポート(EKAT)

Appendix 2018 2020.6.1

5. 主な結果

収集された 661 文献のうち 165 は重複しており除外、また 468 文献は題名、抄録の選択/PICO 基準に従った吟味によって除外した。残る 28 文献の全文をレビューし、本研究にあてはまる 1134 名の患者を含む 7 論文 (6 RCT、1 前向き研究) をメタアナリシスの対象とした。

Arm 1: DKT 投与群 588 名 5 研究 15 g/日、1 研究 7.5 g/日、1 研究 27 g/日

Arm 2: DKT 非投与群 546 名

Arm 1 は 67 名 (11.4%)、Arm 2 は 87 名 (15.9%) が PI を発症した。Arm 1 は Arm 2 と比較して有意に PI 発症が減少していた (RR=0.58; 95% CI=0.35-0.97; P=0.04; I²=48%)。

6. 結論

大建中湯は消化管がん術後腸閉塞の発症を有意に減少させる。

7. 漢方的考察

なし

8. 論文中の安全性評価

記載なし

9. Abstractor のコメント

消化管運動能や腸閉塞に対する有効性について最も研究されている漢方薬である大建中湯の消化管がん術後腸閉塞に対する有効性をメタアナリシスで明らかにした臨床的に意義のある貴重な論文である。漢方治療に関する EBM が提唱されて久しいがメタアナリシスによるエビデンスは少なく、RCT の増加とともに今後さらにシステムチックレビューが実施されることが期待される。

10. Abstractor and date

小暮敏明 2020.6.1

漢方治療エビデンスレポート(EKAT)

Appendix 2018 2020. 6. 1

文献

Kaido T, Shinoda M, Inomata Y, et al. Effect of herbal medicine daikenchuto on oral and enteral caloric intake after liver transplantation: A multicenter, randomized controlled trial. *Nutrition*. 2018 54: 68-75. Pubmed ID: 29747091, 臨床試験登録: UMIN000014326

1. 目的

肝移植術を受けた患者での経口/経管カロリー摂取に対する大建中湯の強化効果に関する有効性と安全性の評価

2. 研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験 (DB-RCT)

3. セッティング

大学病院 他 14 施設

4. 参加者

末期肝疾患の患者 112 名。適格基準：各施設で肝移植術の適応を満たし 20 歳以上の者。

除外基準：肝以外の制御できない活動性感染症、肝細胞がん以外の制御不能な悪性腫瘍、術後重度の癒着、向精神薬・整腸剤・他の漢方薬の投与、妊娠・授乳中。

5. 介入

Arm 1: ツムラ大建中湯エキス顆粒 15.0 g/日 (5 g 食前 3 回経口または 8 時間毎に経管投与) 57 名。

Arm 2: プラセボ 15.0 g/日 (5 g 食前 3 回経口あるいは 8 時間毎に経管投与) 55 名。

Arm1、2 ともに術後 1-14 日目まで投与した。

6. 主なアウトカム評価項目

主要評価項目: 術後 7 日目での経口/経管総カロリー摂取量、腹部膨満、腹痛 (NRS)。

副次評価項目: 1) 総カロリー経口/経管摂取量の経時的変化 2) 腹部膨満と腹痛の経時的変化 3) 抜管から最初の術後排便までの経過時間 4) 術後 7-14 日目の QOL (GSRS)

5) 術後 14-21 日間の肝再生率 6) 菌血症の頻度 7) 急性細胞性拒絶の頻度 8) 肝移植後 2 か月以内に退院できたかどうか 9) 門脈血流量と血流速度

漢方治療エビデンスレポート(EKAT)

Appendix 2018 2020.6.1

7. 主な結果

Arm 1 で2名、Arm 2 で6名が脱落し、Arm 1 は55名、Arm 2 は49名が解析対象となった。Arm 1 と2 で総カロリー摂取量 (Arm 1: 972.6 ± 595.3 kcal, Arm 2: 966.0 ± 615.7 kcal, $P=0.957$)、腹部膨満 (3.5 ± 2.9 , 3.2 ± 2.8 $P=0.609$)、腹痛 (3.4 ± 2.5 , 3.0 ± 2.3 $P=0.530$) に有意差はなかった。総カロリー摂取量は術後3, 5, 7, 10, 14日目で有意差はなかったが、術後3-10日目の摂取量の増加率は有意にArm 1 で高かった ($P=0.023$)。腹部膨満、腹痛の経時的変化、術後排便までの経過時間、QOL、肝再生率、敗血症の頻度、急性細胞性拒絶の頻度、肝移植後2か月以内の退院に有意差はなかった。一方、術後10日目と14日目の門脈血流量はArm 1 で有意にArm 2 より高かった ($P=0.047$, $P=0.025$)。門脈血流速度は14日目でArm 1 が有意にArm 2 より高かった ($P=0.014$)。術後3日以内に経口/経管摂取を開始した70名 (Arm 1: 37, Arm 2: 33) のサブ解析では、術後3-7日目の総カロリー摂取量はArm 1 が有意にArm 2 より高かった ($P=0.014$)。Arm 1 では術後0日と14日目の門脈血流量の増加、術後14日目で血流速度と血流量が有意に高かった ($P=0.010$, $P=0.032$, $P=0.030$)。

8. 結論

肝移植後大建中湯投与は早期の経口/経管総カロリー摂取量を促進させる可能性がある。これには門脈血流量ならびに速度の増加の関与が示唆される。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

大建中湯群とプラセボ群でGrade3以上の重大な合併症の頻度に有意差はなかった。

11. Abstractor のコメント

肝移植術を受けた患者での経口/経管カロリー摂取に対する大建中湯の強化効果をDB-RCT(14施設)を用いて解析した客観性に優れた論文である。ただ著者らも記載しているように主要評価項目である総カロリー摂取量で有意差が得られなかったことは残念である。早期より経口/経管カロリー投与できた症例に絞ると有意に大建中湯群でカロリー摂取量が多いことから、今後のさらなる研究の展開を期待したい。

12. Abstractor and date

小暮敏明 2020.6.1

漢方治療エビデンスレポート(EKAT)

Appendix 2017 2020. 5. 18

文献

Okada K, Kawai M, Hirono S, et al. Evaluation of the efficacy of daikenchuto (TJ-100) for the prevention of paralytic ileus after pancreaticoduodenectomy: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Surgery* 2016; 159: 1333-41. CENTRAL ID: CN-01153778, Pubmed ID: 26747224, 臨床試験登録: UMIN000007975

1. 目的

膵頭十二指腸切除術後の麻痺性イレウスに対する大建中湯の予防効果の評価

2. 研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験 (DB-RCT)

3. セッティング

病院 9 施設

4. 参加者

十二指腸乳頭部および膵頭部腫瘍のため膵頭十二指腸切除術を施行した 224 名

5. 介入

Arm 1: ツムラ大建中湯エキス顆粒投与群 (1 回 5 g を 1 日 3 回 17 日間内服) 112 名

Arm 2: プラセボ顆粒投与群 (1 回 5 g を 1 日 3 回 17 日間内服) 112 名

上記 17 日間のうち手術当日および術後 1 日目は十二指腸内に留置したチューブから大建中湯またはプラセボを注入した。

6. 主なアウトカム評価項目

主要評価項目: 術後 72 時間以上持続する麻痺性イレウスの発生頻度、術後麻痺性イレウス発生までの時間

副次的評価項目: GSRS スコアによる QOL 評価、VAS による腹痛と腹部膨満の評価など

漢方治療エビデンスレポート(EKAT)

Appendix 2017 2020. 5. 18

7. 主な結果

主要評価項目および副次的評価項目のいずれにおいても両群間に有意差を認めなかった。

8. 結論

大建中湯は術後の麻痺性イレウスの発生頻度を低下させない。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

Grade 3 以上の有害事象は大建中湯群で 11.5%、プラセボ群で 7.8%発生したが、その多くは下痢と臨床検査値異常であった(有意差検定なし)。

11. Abstractor のコメント

臍頭十二指腸切除術(PD)という限られた患者群について、術後イレウスの予防における大建中湯の有効性を二重盲検 RCT で解析した貴重な研究である。バイアスリスクを極力考慮した厳密な RCT であり、評価できる。さまざまなサブグループ解析の結果、幽門輪温存 PD (PPPD) を受けた 23 名では、大建中湯群がプラセボ群より、最初の排ガスまでの時間が有意に短かった ($P=0.034$)。しかし、症例数が少なく、評価は困難である。これ以外は有意差が出ておらず、現在米国などで術後イレウスの予防薬として大建中湯を承認しようという動きに歯止めをかけるような結果である。これまで基礎研究でもさまざまな作用機序が報告されている大建中湯の有効性が、なぜ今回示されなかったのか、著者らの考察では十分述べられていないようである。日本では術後イレウスの予防や治療に有用な漢方方剤として知られている大建中湯であるが、こうして患者群を絞って厳密に評価した著者らの姿勢は、今後の日本における漢方の臨床研究の方向性に大きな示唆を与えるものである。

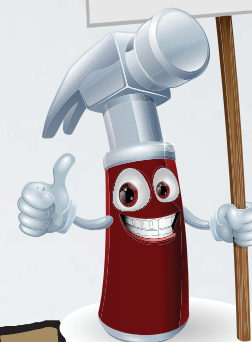
12. Abstractor and date

元雄良治 2020. 5.18

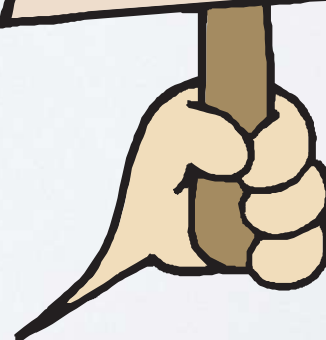
ここまでの文献によると...



大建中湯



腹が冷えて痛
む腹部膨満感
の治療には
有用性あり



現時点で分かっている作用機序

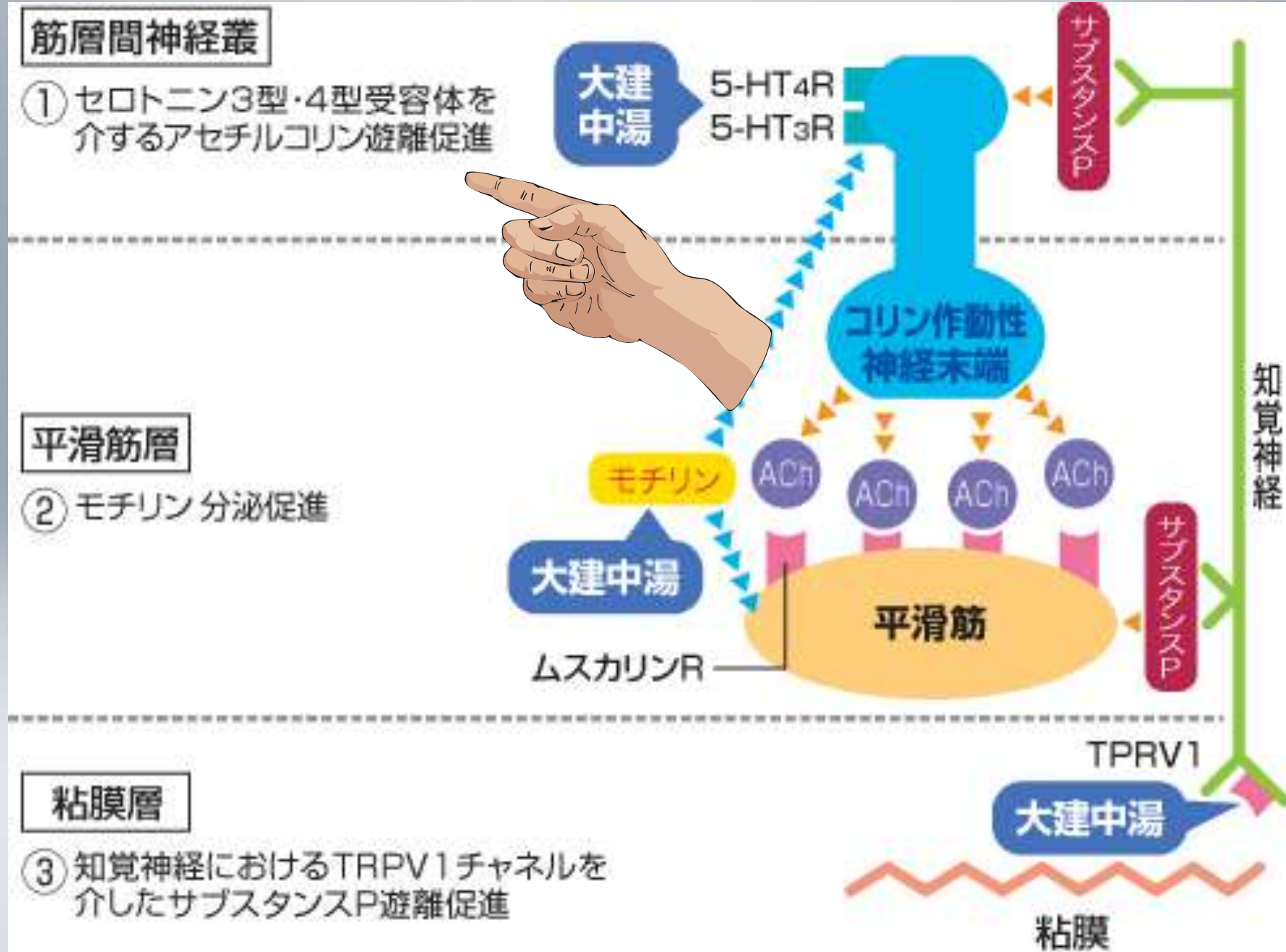
腸管運動亢進



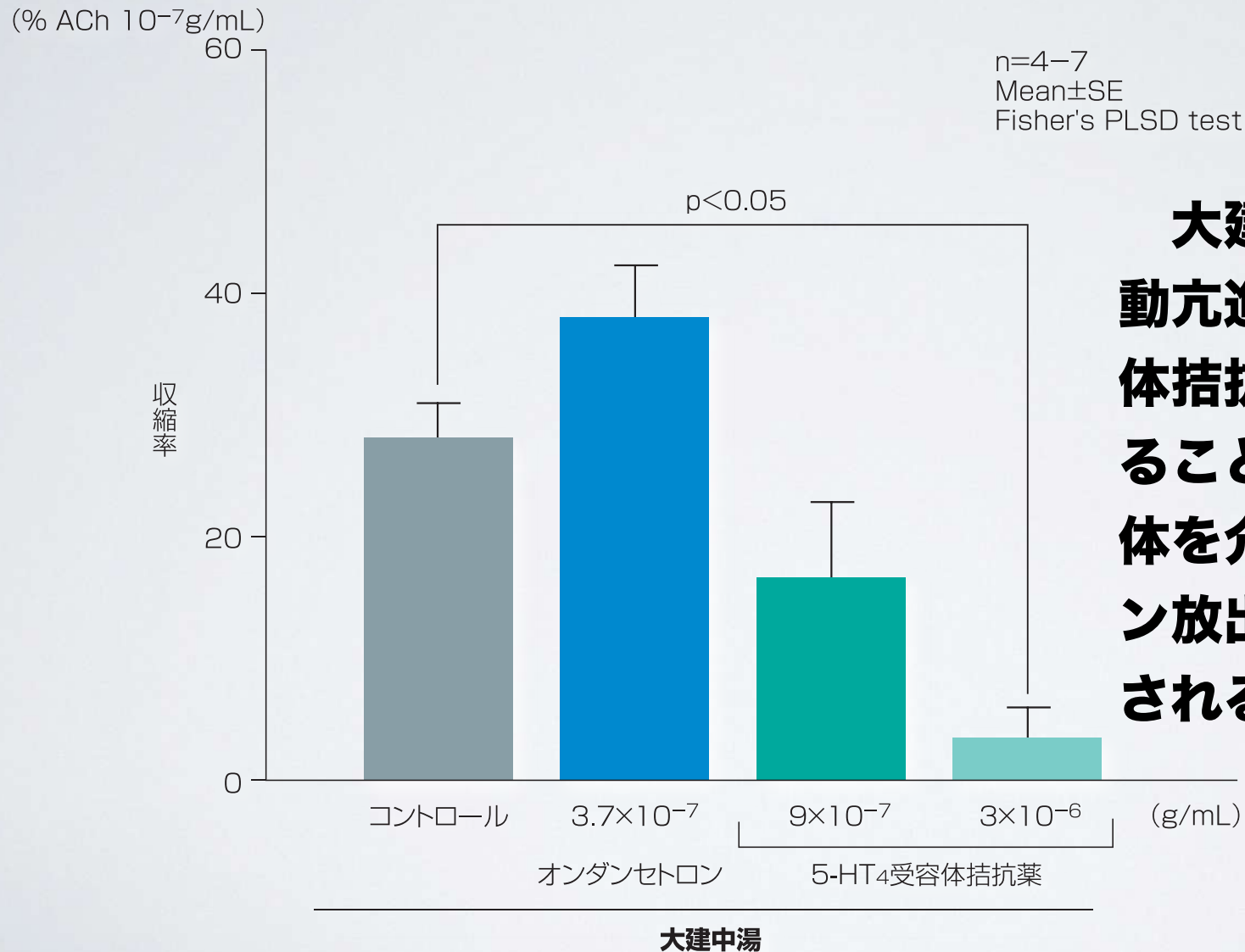
腸管血流量増加
抗炎症作用



腸管運動亢進作用



セロトニン3型・4型受容体を介する アセチルコリン遊離促進



大建中湯による腸管運動亢進作用は5-HT₄受容体拮抗薬により抑制されることから、5-HT₄受容体を介したアセチルコリン放出によることが示唆される。

腸管運動亢進作用

筋層間神経叢

- ① セロトニン3型・4型受容体を介するアセチルコリン遊離促進

大建中湯

5-HT₄R
5-HT₃R

サブスタンスP

平滑筋層

- ② モチリン分泌促進

大建中湯

モチリン

ACh ACh ACh ACh

平滑筋

サブスタンスP

粘膜層

- ③ 知覚神経におけるTRPV1チャネルを介したサブスタンスP遊離促進

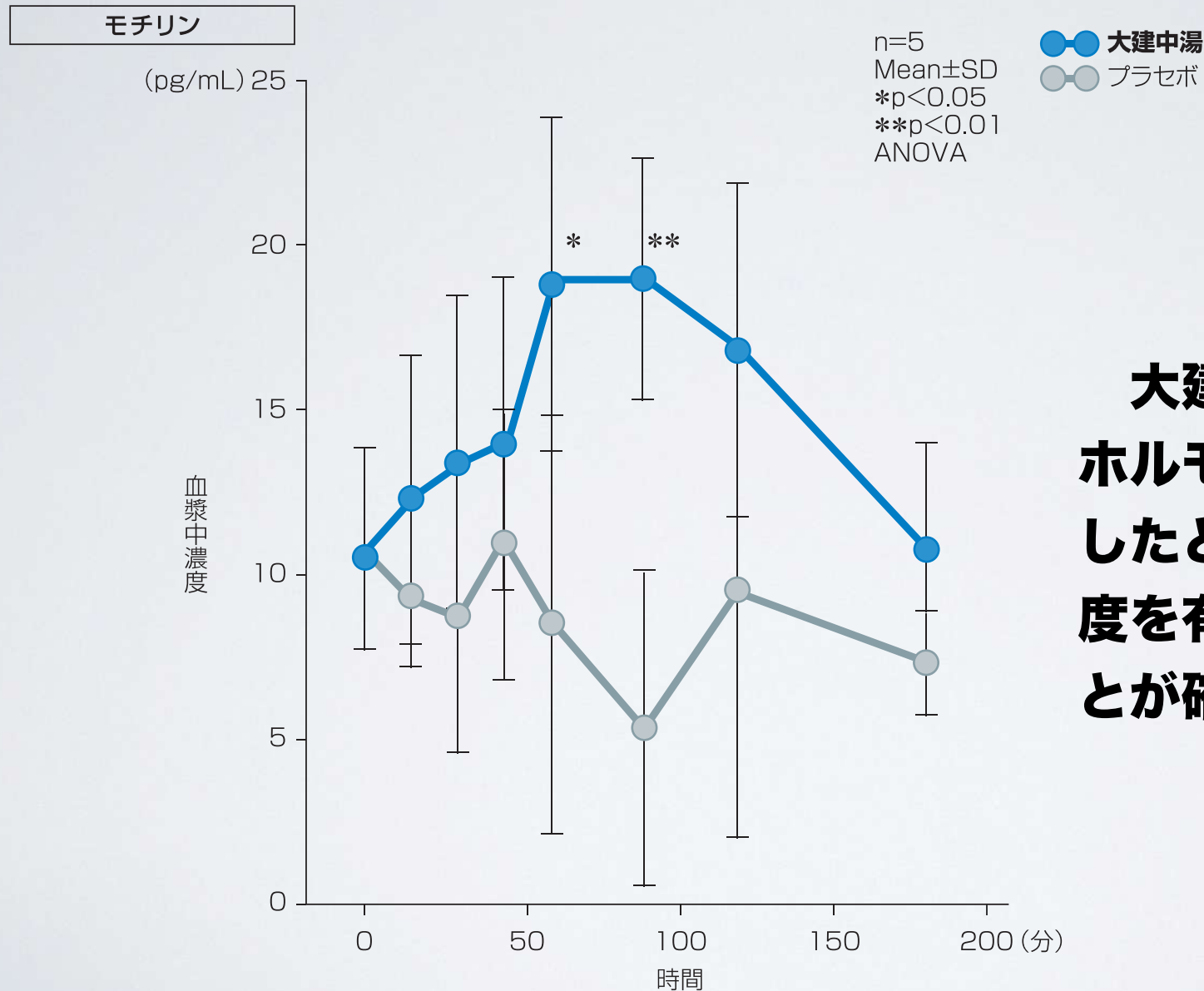
大建中湯

TRPV1

粘膜

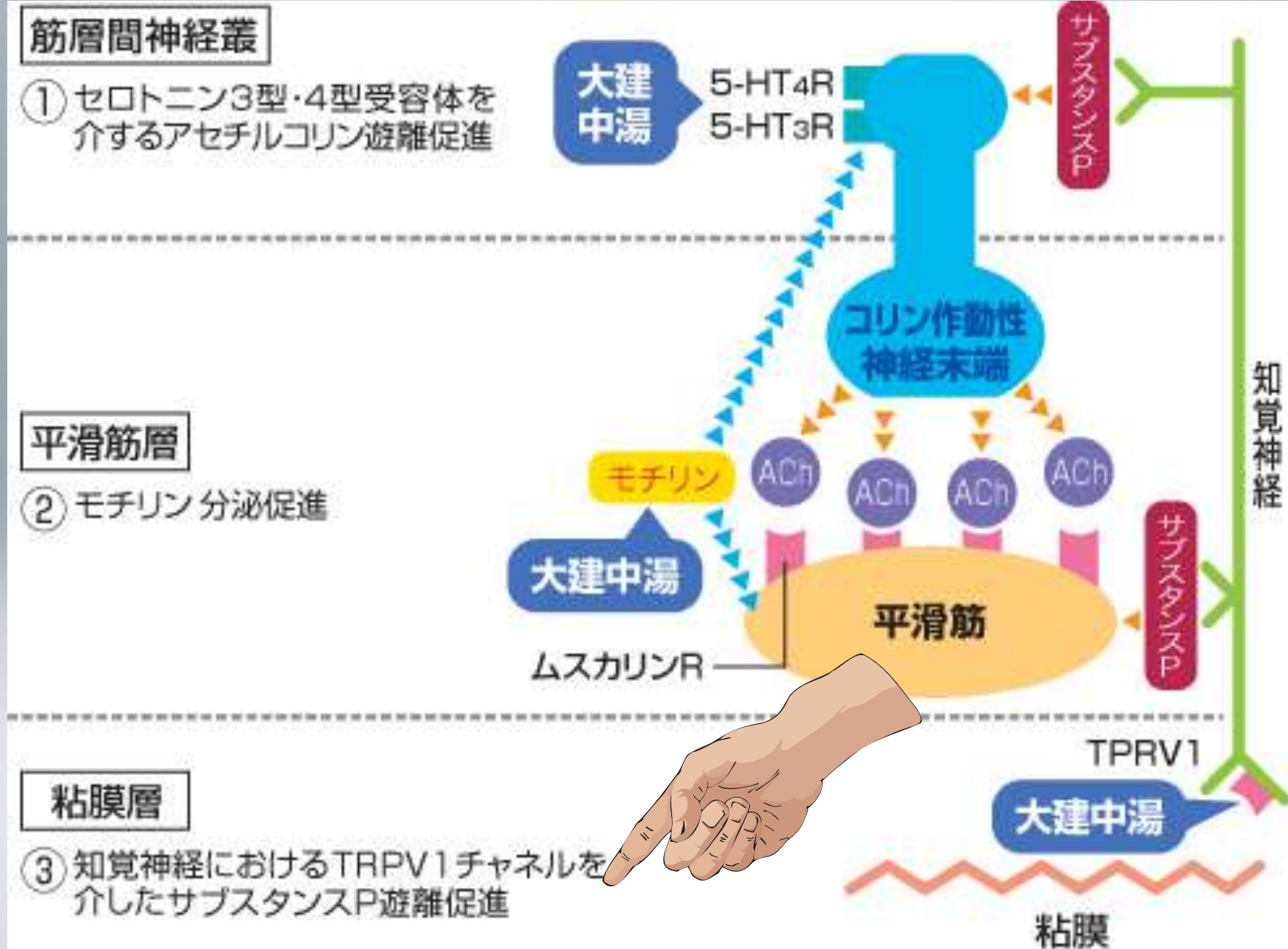


モチリン分泌促進

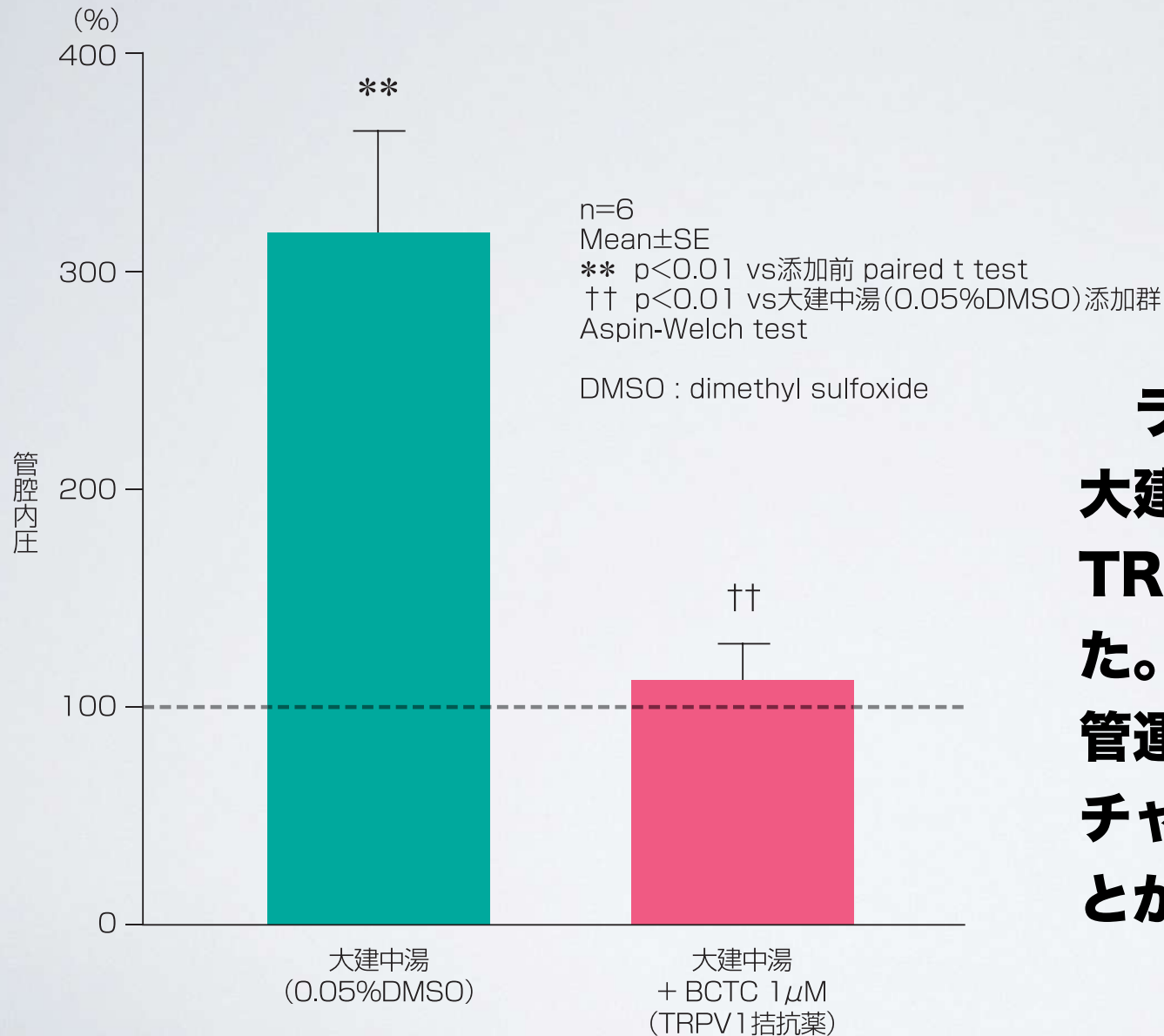


大建中湯による消化管ホルモンへの影響を検討したところ、モチリン濃度を有意に上昇させることが確認された。

腸管運動亢進作用

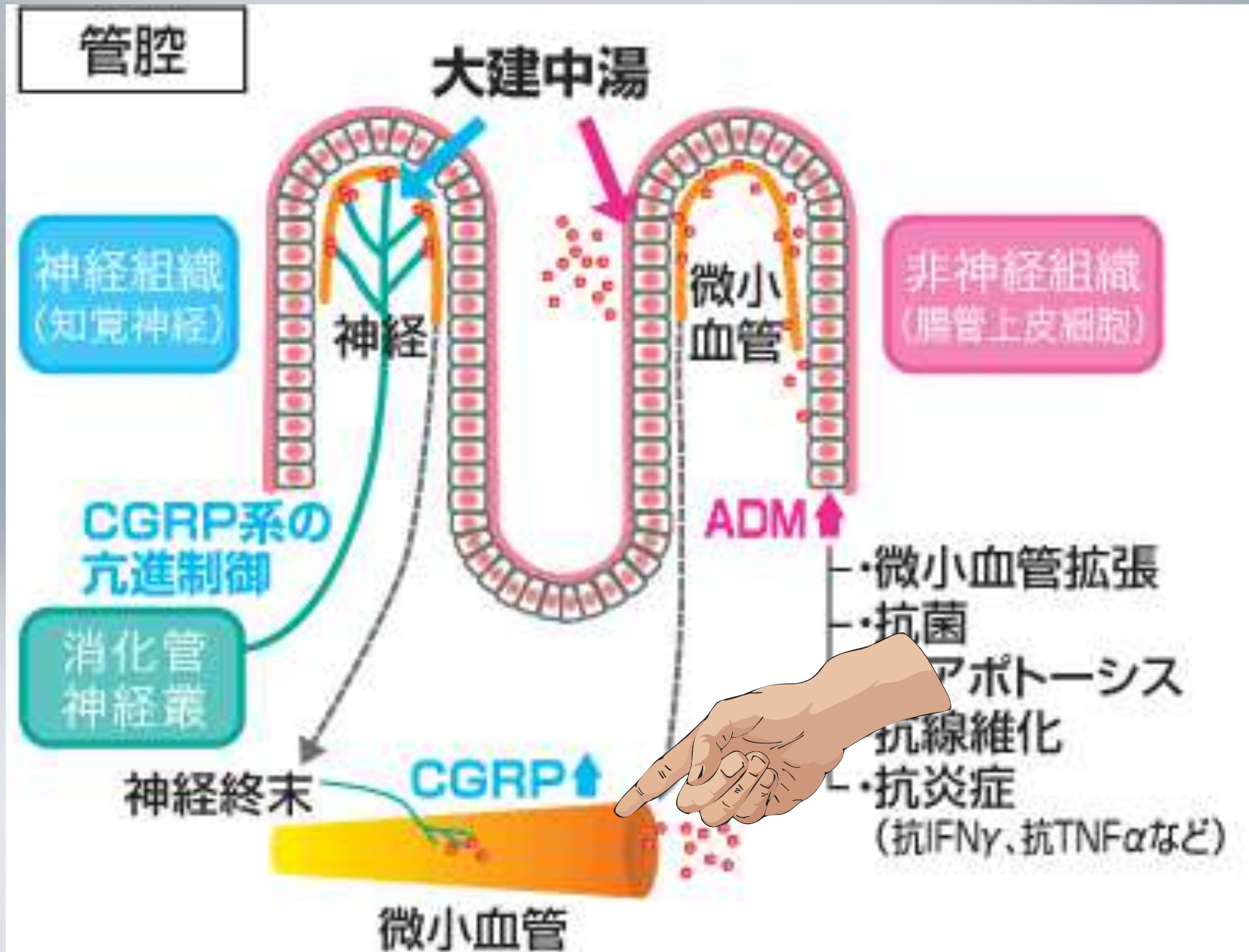


知覚神経におけるTRPV1チャンネルを介した サブスタンスP遊離促進

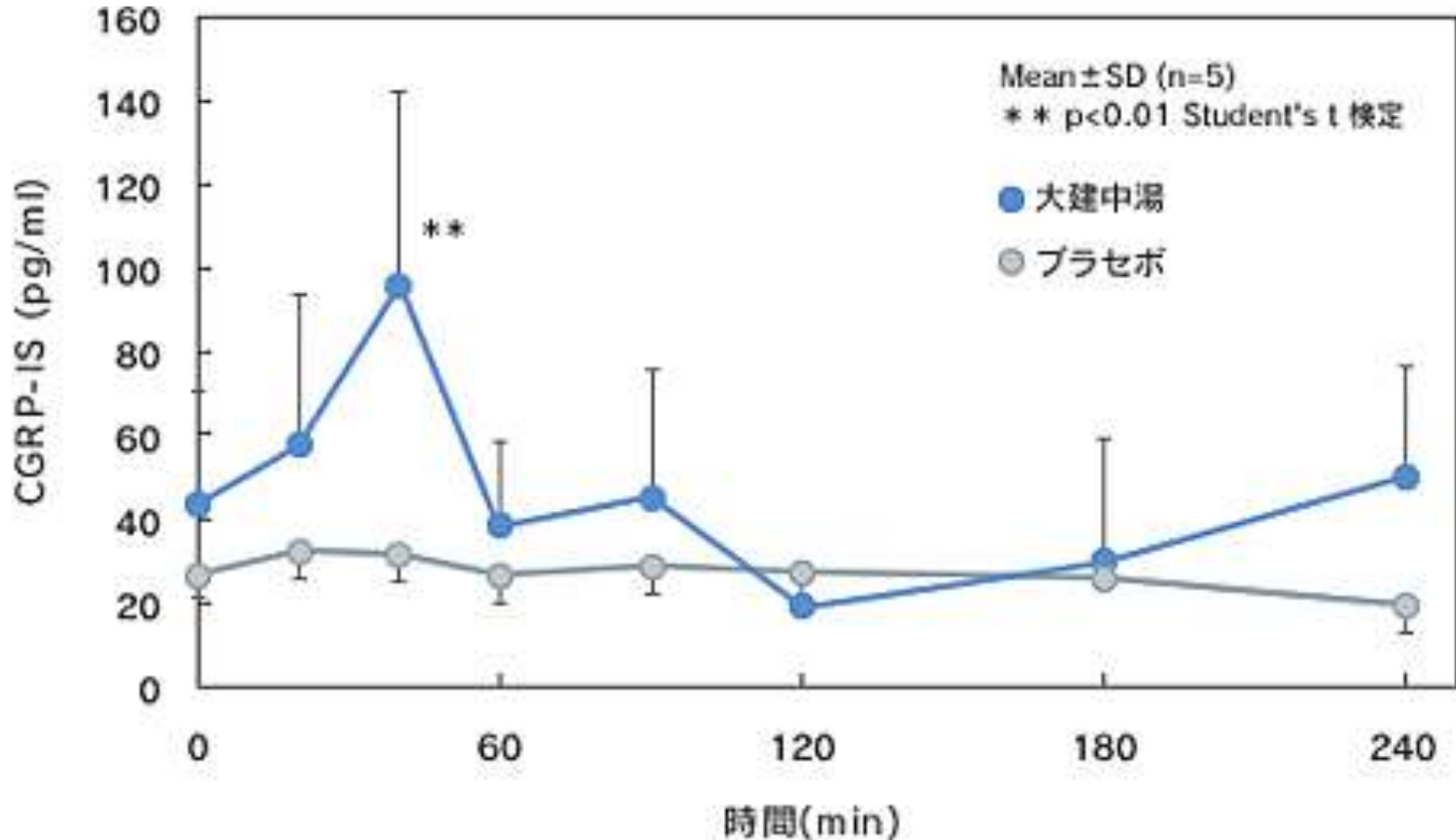


**ラット摘出腸管における
大建中湯の腸管収縮作用は
TRPV1拮抗薬で抑制され
た。従って、大建中湯の腸
管運動亢進作用にTRPV1
チャンネルが関与しているこ
とが示唆された。**

腸管血流量増加・抗炎症作用

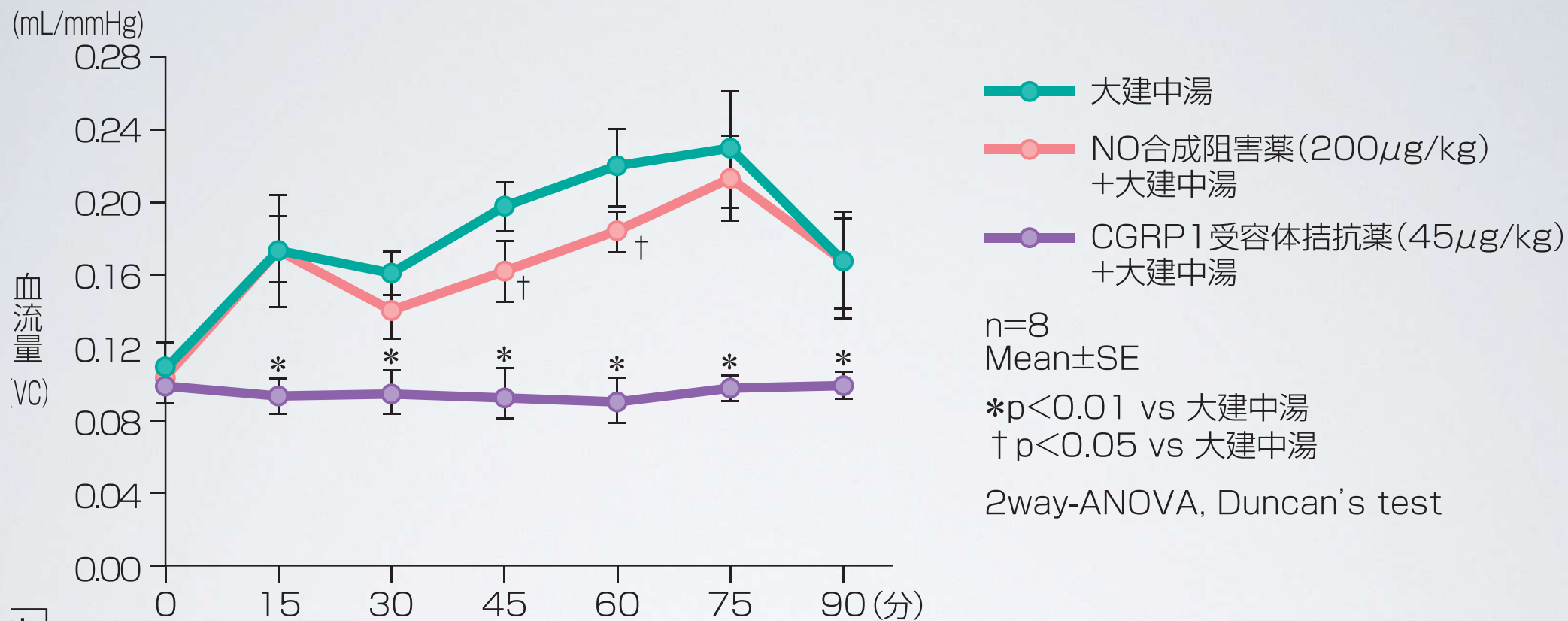


CGRP放出作用



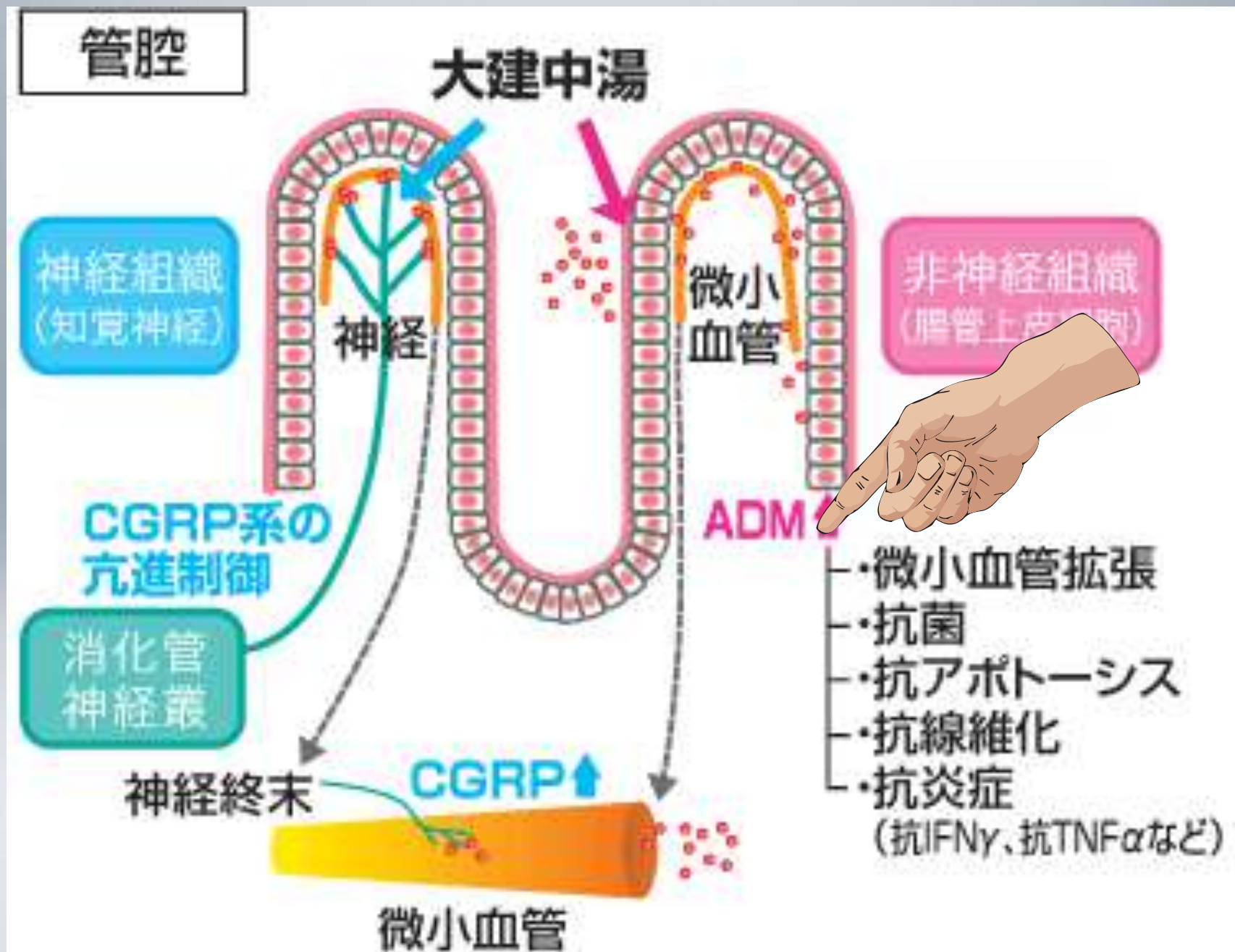
健常人に大建中湯を投与すると血中のCGRP免疫反応性物質とサブスタンスPが増加した。

大腸腸管血流量の増加作用



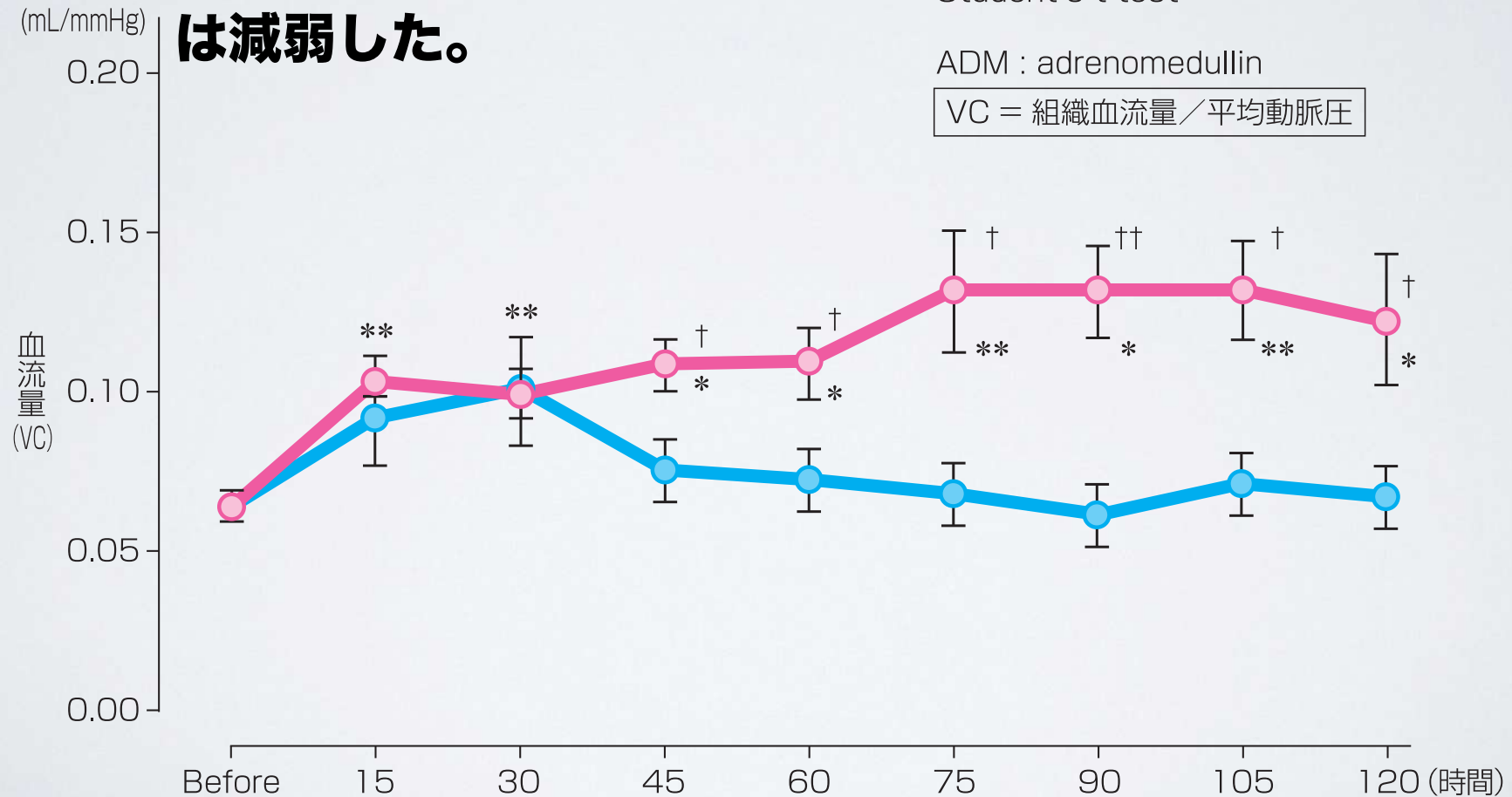
大建中湯投与による大腸血流量の増加がCGRP1受容体阻害薬により有意に抑制された。

腸管血流量増加・抗炎症作用

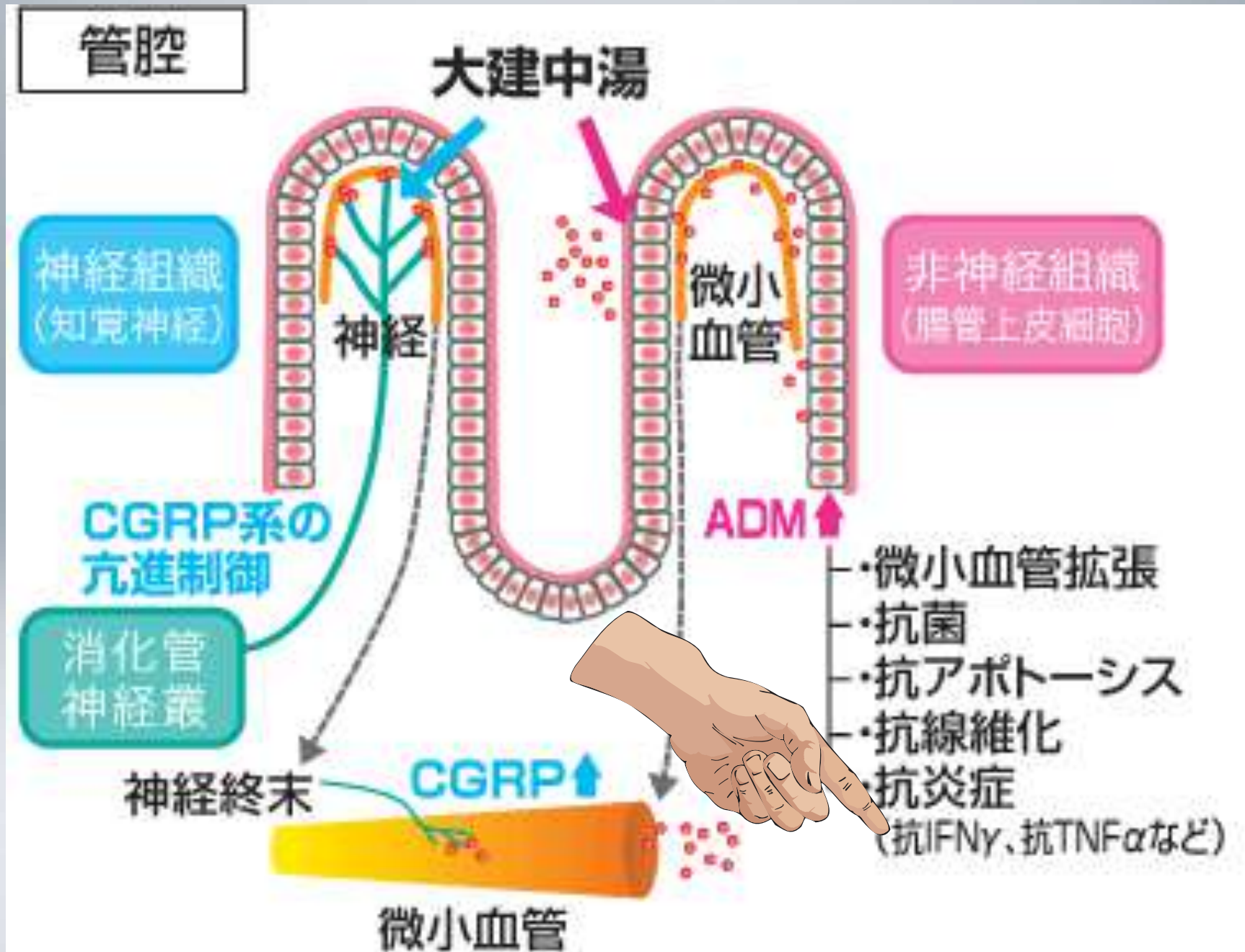


ADM(アドレノメデュリン)放出作用

大建中湯投与により血流が
増加したがADM抗体処理群
では投与45分後にその作用
は減弱した。



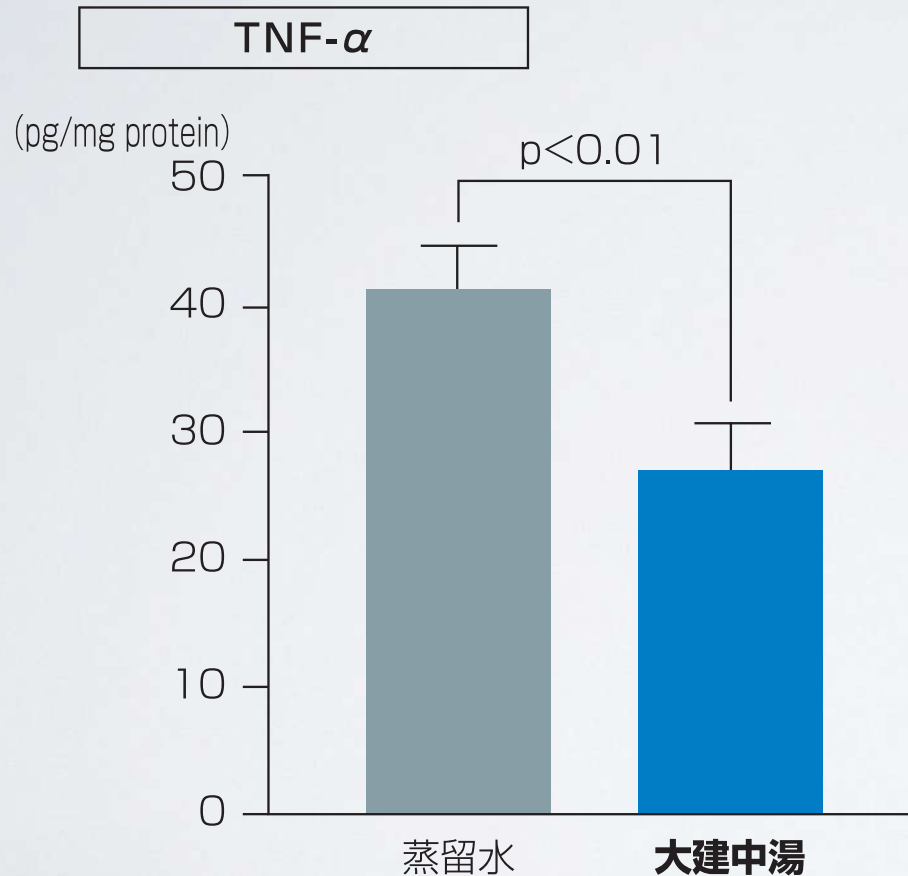
腸管血流量増加・抗炎症作用



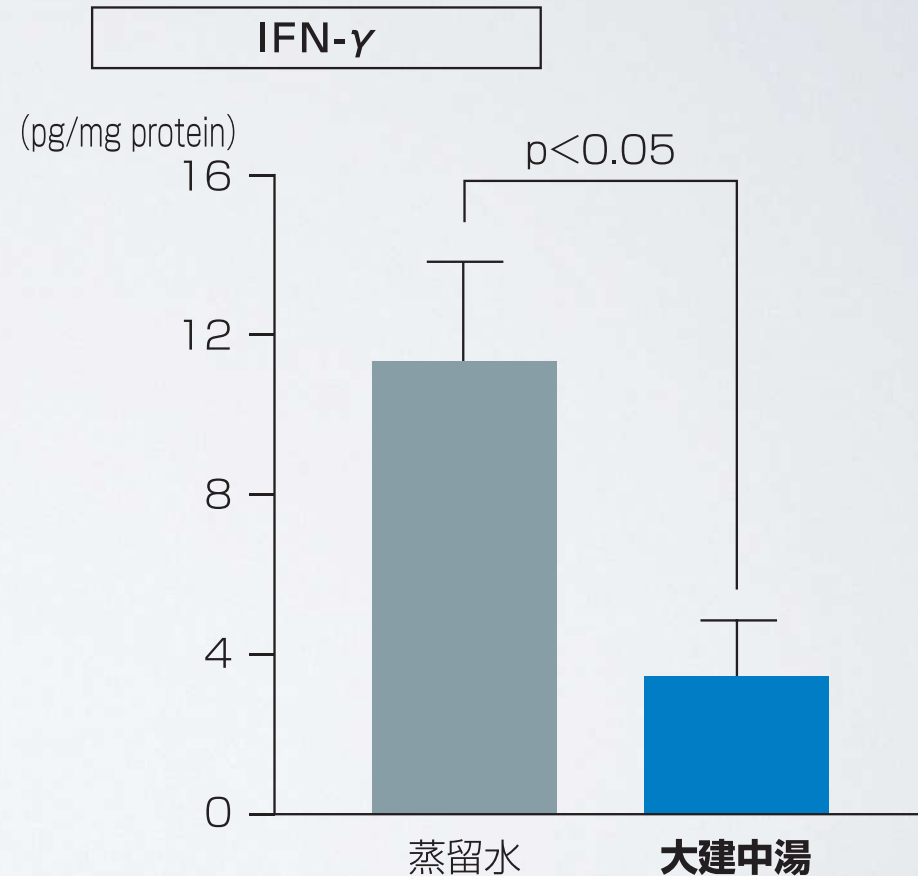
ADMを介した抗炎症作用

大建中湯は結腸の炎症性サイトカイン（TNF- α 、IFN- γ ）を有意に抑制した。

n=6
Mean \pm SE
Student's t-test



TNBS誘発腸炎



TNBS誘発腸炎

ここまでのまとめ

大建中湯



大建中湯は...

腸管運動亢進
腸管血流量増加
抗炎症作用



...という作用機序で



腹が冷えて痛む
腹部膨満感の改善
に有用である

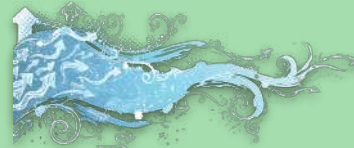
New 階層構造 【100 大建中湯】

病 態



腹が冷えて痛む腹部膨満感（開腹術後、腹膜癒着など）

応 答



腸管運動亢進/腸管血流量増加/抗炎症作用でイレウスを解除

処方のコツ



腹が冷えて痛む腹部膨満感の治療に使えるが
予防効果は不明確



下剤とは考えない

留意すべき
副作用



間質性肺炎
肝機能障害、黄疸

長期投与では
副作用に
留意して下さい



病 名



腹が冷えて痛む腹部膨満感

解説と処方例

○大建中湯は、イレウスの治療薬として外科手術後にはroutineで投与されるようになったが、これをパントテン酸製剤やジノプロストのような単なる腸管蠕動促進薬や下剤の一種と勘違いしてはいけない。

○大建中湯は、筋層間神経叢のアセチルコリン遊離促進、平滑筋層でのモチリン分泌促進、粘膜層でのサブスタンスP遊離促進する応答を引き出す。

○さらに、腸管上皮細胞内のアドレノメデュリンが粘膜下層の微小血管を拡張して腸管血流増加作用を発現する。

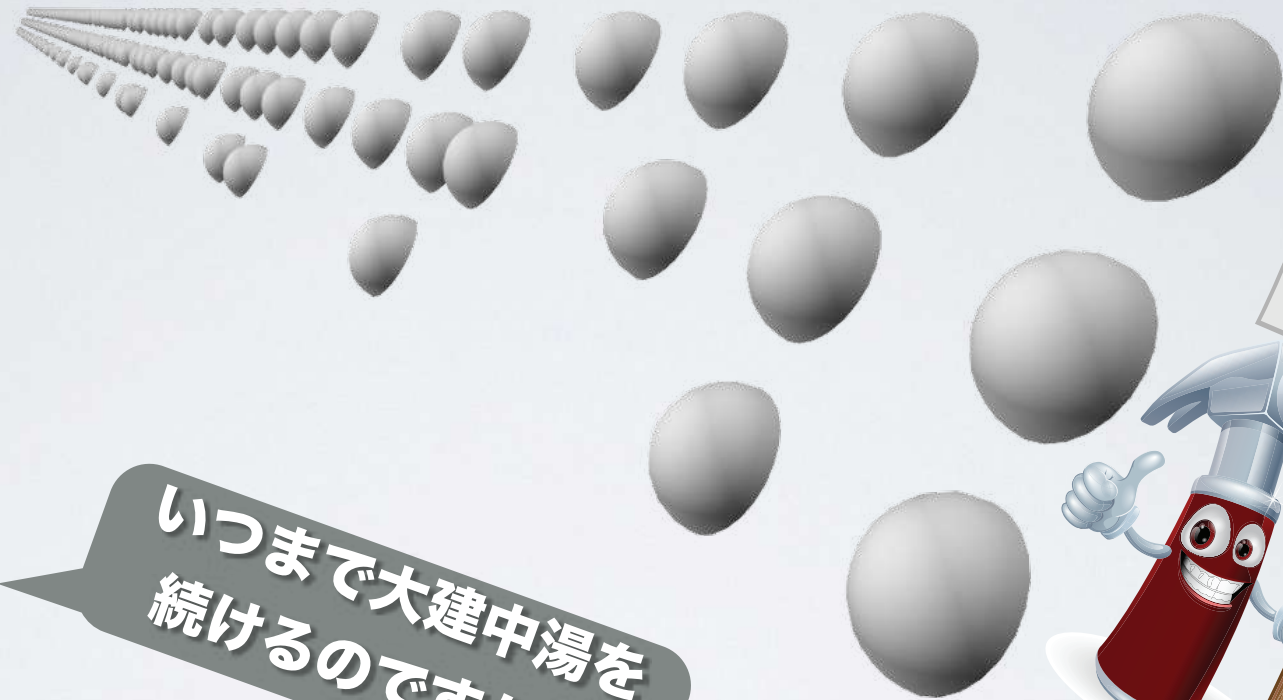
○Responderかどうかは、2日の服用でわかることが多い。



○大建中湯 1回2包 1日3回 7日分
【経鼻胃管から注入するときは、10~20mLの水に混ぜて電子レンジで数秒チンして完全に溶かしてから施行する（結果として経口摂取と同じ）】

○桂枝加芍薬大黃湯
1回1包 1日3回 14日分
【腹部膨満し、腸内の停滞感を伴うものに有効なので、退院するときに処方する】

腹が冷えて痛む腹部膨満感が改善されたあとも...



いつまで大建中湯を
続けるのですか？

そもそも腹が冷えて痛む腹部膨満感が改善さ
れたあとも大建中湯を続けて予防効果はある？

大建中湯の腹が冷えて痛む腹部膨満感予防効果

腹が冷えて痛む腹部膨満感
治療効果

 YES



入院中はいいんだけど...

腹が冷えて痛む腹部膨満感
予防効果

 NO



退院時処方も
大建中湯でいいのだろうか

色素は腸管内をどこまで進んだか？

消化管運動の測定法(BD法)

(幽門部から色素先端までの長さ/幽門部から回盲部までの長さ) ×100 (%)

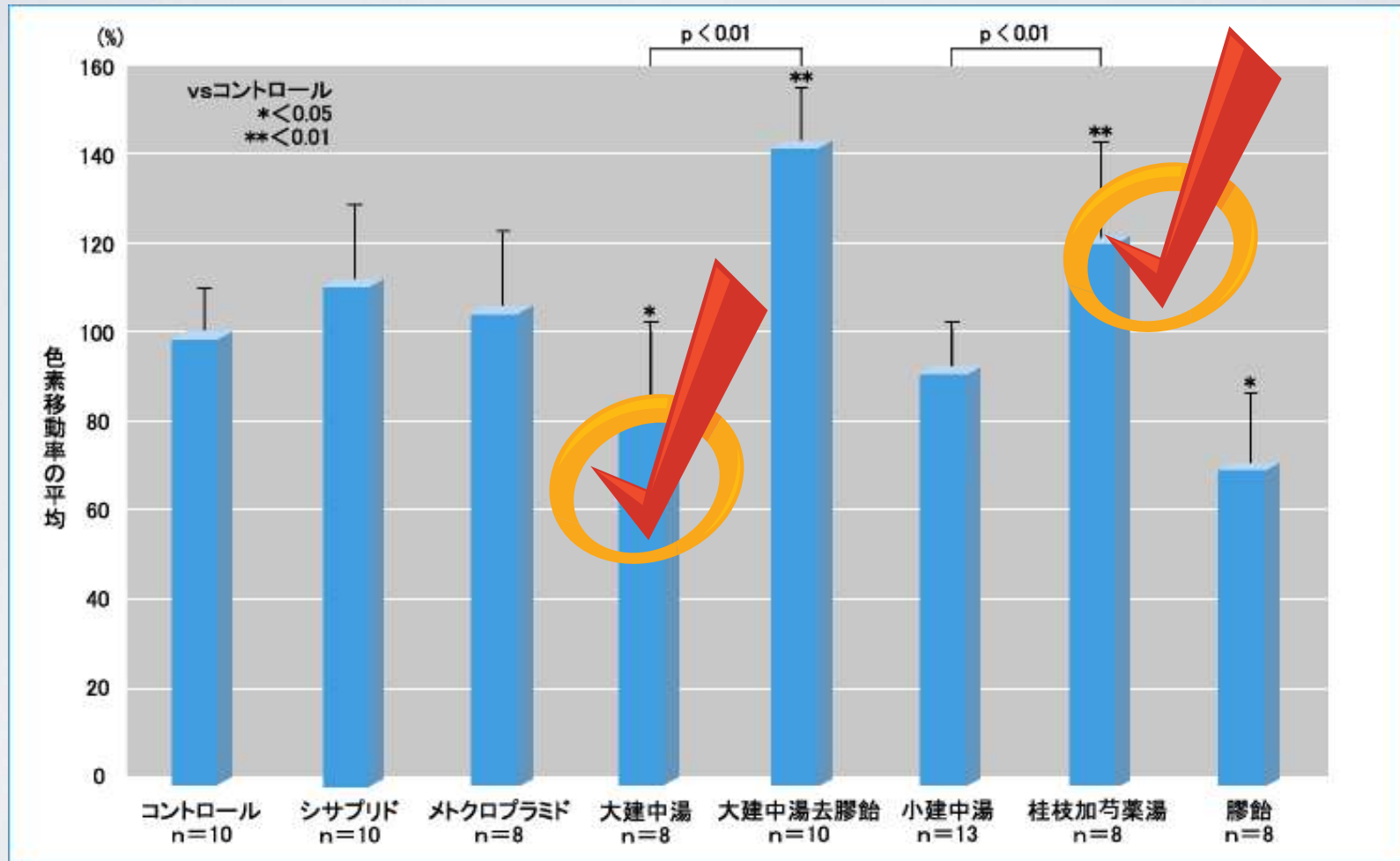


図1 ●各披験薬剤の消化管運動に及ぼす影響

腸管全体を動かすには...



New 階層構造 【134桂枝加芍薬大黃湯】

病態



腸管輸送能の低下



腹部膨満を伴う軽度の便秘

応答



腸管輸送能の改善



腹部膨満が解消し普通便が楽に出る

処方のコツ



100



134



留意すべき副作用

甘草



偽アルドステロン症
薬疹

18β-グリチルレチル-3-O硫酸

桂枝加芍薬大黃湯

偽アルドステロン症
ミオパチー

長期投与では
副作用に
留意して下さい



病名



軽症常習性便秘



便秘型IBS



機能的鼓腸

解説と処方例

○桂枝加芍薬大黄湯は、下剤系漢方薬では効果がマイルドな部類に属し、特徴的な症状は「お腹の張る感じ」である。腸管輸送能が全般的に回復し、腹部膨満が解消し普通便が楽に出る応答を引き出す。

○イレウス諸症状の治療は大建中湯だが、大建中湯には予防効果がない。退院時は桂枝加芍薬大黄湯を持たせる。

○Responderかどうかは、3日の服用でわかることが多い。



○桂枝加芍薬大黄湯

1回1包 1日3回 14日分

【最初は1日3回で投与を開始し、便が軟らかくなり過ぎたら、朝→昼の順でスキップし、最終的には夕食後か就寝時1回になる】



腸管通過障害の漢方治療

腹が冷えて痛む
腹部膨満感の治療には



大建中湯



腹部膨満し腸内停滞感の
あるものには

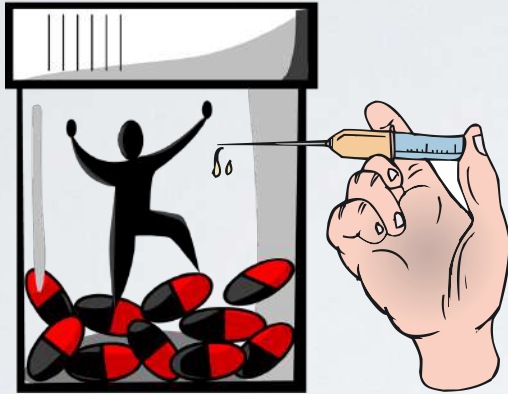


桂枝加芍薬大黄湯



術後せん妄

術後せん妄対策の現状



向精神病薬や睡眠導入薬で
何とか抑え込む



ミトンや紐で
両手を拘束する



1週間程度を何とかしのぐ



家族や看護スタッフは
疲れ果てる

術後神経がたかぶるものの 治療に用いる漢方薬



New 階層構造 【54 抑肝散】

病態



広義の怒り

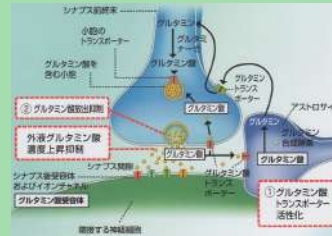
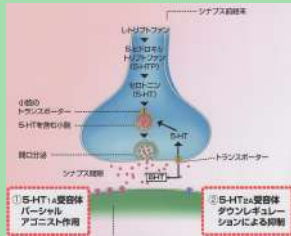


α-交感神経緊張



精神不安定

応答



情緒の安定

処方のコツ



顕在化した怒りより抑圧された怒りを見抜く

留意すべき
副作用

甘草



偽アルドステロン症
薬疹

18β-グリチルレチル-3-O-硫酸

抑肝散

間質性肺炎
偽アルドステロン症
心不全
ミオパチー、横紋筋融解症
肝機能障害、黄疸

病名

下記の疾患に伴う精神神経症状



ADHD



術後せん妄



認知症BPSD

解説と処方例

○抑肝散は、広義の怒りによって、 α 交感神経が、継続して緊張状態となり、その結果、認知症では問題行動が起こるし、慢性疼痛を惹起しそれが遷延する原因となることもある。このような病態に対して、怒りを鎮める応答を引き出すことで問題行動を改善し、難治性の疼痛を緩和する。

○現在は認知症に使用することはほぼroutineになっているが、術後やICUでのせん妄、慢性腰痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛など、神経が昂るものの諸症状への応用も可能であるかもしれない。

○Responderかどうかは2週間の服用でわかることが多い。



○抑肝散 1回1包 1日3回 14日分
【認知症の患者では2週間経てば、病棟で目立たない人になる。難治性の疼痛への応用も可能性があるかもしれない】

○抑肝散 1回1包 1日3回
甘麦大棗湯1回1包 1日3回 14日分
【環境が変わることで大騒ぎする高齢者には甘麦大棗湯を加えることで鎮静効果が強まる。大人しくなり次第甘麦大棗湯は中止する】

漢方治療エビデンスレポート(EKAT)

Appendix 2018 2020. 6. 1

文献

Sugano N, Aoyama T, Sato T, et al. Randomized phase II study of TJ-54 (Yokukansan) for postoperative delirium in gastrointestinal and lung malignancy patients. *Molecular and Clinical Oncology*. 2017; 7: 569-73. CENTRAL ID: CN-01421749, Pubmed ID: 28855990, 臨床試験登録: UMIN000005423

1. 目的

消化器癌と肺癌患者における術後せん妄に対する抑肝散の有効性と安全性の評価

2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (RCT)

3. セッティング

大学病院 1 施設を含む病院 9 施設

4. 参加者

70 歳以上の消化器癌あるいは肺癌外科手術施行者で Eastern Cooperative Oncology Group のパフォーマンスステータス 2 以下で MMSE を施行し、肝機能、腎機能、骨髄機能が正常な患者。薬剤に強い過敏症を持つ患者、重症の便秘、妊娠中、授乳中の患者は除外した。186 名

5. 介入

Arm 1: ツムラ抑肝散エキス顆粒を 7.5g /日、分 3 で手術前 7 日間と手術後 4 日間内服
93 名 ただし抑肝散の量は参加者の状態や副作用に応じて減量可能。

Arm 2: コントロール群 93 名

6. 主なアウトカム評価項目

一次アウトカムは術後せん妄の頻度と安全性で二次アウトカムは入院期間である。せん妄の診断はアメリカ精神医学会精神障害の診断と統計の手引き第 4 版に基づき、独立した 2 人の医師によって実施した。

漢方治療エビデンスレポート (EKAT)

Appendix 2018 2020. 6. 1

7. 主な結果

せん妄の頻度は Arm 1 で 6.5% (6 名)、Arm 2 で 9.7% (9 名) 両群間に有意差はなかった。サブグループの解析では、MMSE 26 以下のグループにおいて術後せん妄頻度は、Arm 1 で 9.1%、Arm 2 で 26.9% あった (risk ratio: 0.338; 95% CI 0.078-1.462, $P=0.115$)。MMSE 27 以上のグループにおいて術後せん妄頻度は、Arm 1 で 6.8%、Arm 2 で 3.6% (risk ratio: 1.864; 95% CI 0.356-9.778, $P=0.453$) であった。入院期間は、Arm 1 は 16 日、Arm 2 は 15 日で両群間に差はなかった。

8. 結論

抑肝散は MMSE26 点以下の患者の消化器・肺癌術後せん妄の発症リスクを減少する。

9. 漢方的考察

なし

10. 論文中の安全性評価

副作用の発現に両群間で差はなく、抑肝散によると考えられる副作用は認められなかった。

11. Abstractor のコメント

外科手術後のせん妄は術後管理の上で重要である。その点に着目し、近年認知症の BPSD のせん妄に頻用されている抑肝散の消化器癌と肺癌患者における術後せん妄に対する効果を検討した興味深い臨床研究である。一次アウトカムでは両群間で差を認められなかった。その一因として考察でコントロール群のせん妄発症頻度が想定していた頻度より少ないことをあげている。この点は、より多数例での検討が望まれる。サブグループの検討で MMSE 26 以下の患者では、抑肝散の投与によりせん妄発症リスクが減少した。このことからより認知機能の低下した患者のせん妄抑制に有効である可能性がある。しかし、MMSE 26 以下の患者数などの詳細が記載されていない、また、なぜ 26 以下で分けたのかが明らかでない、有効性が実感しにくい。第二相試験という位置付けであるので、第三相試験では今回のデータを元に抑肝散の適応病態をより明確にする臨床研究の実施が期待される。

12. Abstractor and date

後藤博三 2020.6.1

推奨される処方例

・抑肝散 7.5g 1回2.5g 1日3回

*術前7日間投与

*術後は可及的速やかに投与再開

・抑肝散の効果が不十分な場合

* ハロペリドール注 5mg 静注

* デクスメデトミジン静注液 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 10分間持続静注

術後肝障害

術後肝障害とは

麻酔薬・抗菌薬など
薬物の影響

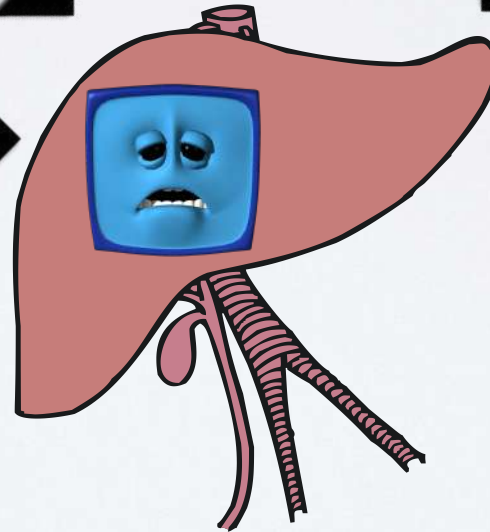
既存の潜在的
肝障害の顕在化

輸血

術中循環動態の変化

↓
肝のhypoxia

感染症の影響



術後経過の遷延 → 慢性化 → 治療に難渋

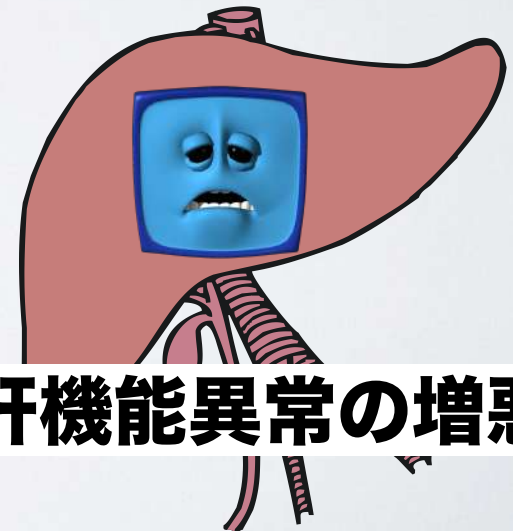
胆汁うっ滞の弊害



胆汁酸・ビリルビン 障害性・毒性が強い



胆汁うっ滞で肝に蓄積



肝機能異常の増悪

術後肝障害の従来の治療薬

ウルソデオキシコール酸 (UDCA)



胆汁分泌を促進して
胆汁うっ滞を軽減
(利胆作用)



疎水性胆汁酸と置き換わり
肝細胞障害を軽減
(置換効果)



サイトカイン産生抑制
肝への炎症細胞浸潤抑制

グリチルリチン製剤



肝における内因性
コルチコイドの
レベルを高める



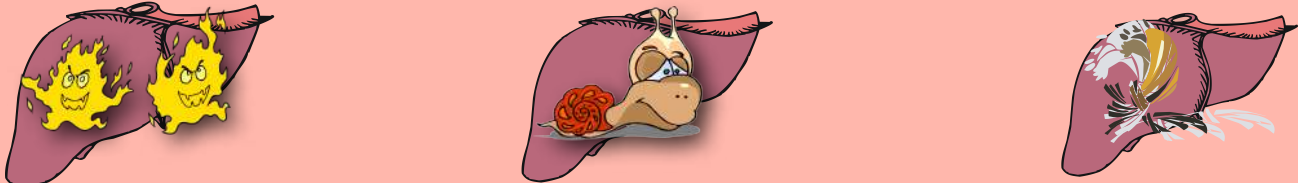
抗炎症作用
抗アレルギー作用

術後肝障害の治療に用いる 漢方薬



New 階層構造 【135 茵陳蒿湯】

病態



肝の炎症 胆汁鬱滞 肝の線維化

応答



胆汁分泌促進 抗アポトーシス活性 肝の酸化ストレス軽減


genipin

Mrp2

ミトコンドリア膜透過性遷移現象阻害

肝星細胞アポトーシス誘発
肝の線維化を改善

処方のコツ



135

作用機序が違うのでウルソデオキシコール酸と併用する

留意すべき副作用



山梔子 ゲニポシド

腸間膜静脈硬化症
皮膚の色素沈着

茵陳蒿湯

肝機能障害、黄疸
腸間膜静脈硬化症

長期投与では副作用に留意して下さい

病名



肝機能検査値の異常 肝硬変

解説と処方例

○茵陳蒿湯は、現在最も肝疾患に使われる漢方薬である。茵陳蒿湯は肝臓の抗線維化作用を持ち、細胞膜トランスポータに作用して胆汁排泄を促進し、ビリルビンをクリアランスを上昇させ、Nrf2の増加が肝保護に働き、星細胞のPDGF依存性を調節し肝線維化を抑制する作用がある。

○実際の処方では、作用機序が違うので必ずウルソデオキシコール酸と併用する。中等症以上では、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤注射液も併用する。

○Responderかどうかは、3日の服用でわかることが多い。



- 茵陳蒿湯 1回1包 1日3回
ウルソデオキシコール酸100mg
1回1錠 1日3回 7日分
【肝機能検査値が横ばいあるいは悪化したときにはグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤注射液または、肝細胞ミトコンドリア膜安定化作用のあるアルプロスタジル注射液を併用】

1. 構造化抄録および構造化抄録作成論文リスト

(structured abstract and included references list)

文献

岡林孝弘, 田中紀章, 折田薫三. 閉塞性黄疸減黄処置後減黄率に及ぼす漢方製剤茵チン蒿湯の効果. *日本臨床外科学会雑誌* 1998; 59: 2495-500. 医中誌 Web ID: 1999080276, [J-STAGE](#)

1. 目的

閉塞性黄疸減黄術後の患者に対する、茵チン蒿湯の減黄促進作用を評価する。

2. 研究デザイン

ランダム化比較試験 (封筒法) (RCT-envelope)

3. セッティング

岡山大学医学部第1外科および関連病院 14 施設

4. 参加者

閉塞性黄疸患者で、経皮経胆管ドレナージ (PTCD) などの減黄処置を行った 24 名 ((1) 15 歳未満、80 歳以上 (2) 経口摂取不可能 (3) 重篤な肝硬変や合併症を有する (4) その他主治医が不相当と判断したものは除外)

5. 介入

Arm 1: ドレナージ+ツムラ茵チン蒿湯エキス顆粒 7.5g 分 3、11 名 (うち解析対象 10 名。脱落理由記載なし)

Arm 2: ドレナージ単独群、13 名

6. 主なアウトカム評価項目

総ビリルビン値、直接ビリルビン値、1 日胆汁量を計測、清水らの計算式に基づく減黄率にて比較検討。食欲不振、全身倦怠感の推移については 4 段階評価で比較検討。

1. 構造化抄録および構造化抄録作成論文リスト (structured abstract and included references list)

7. 主な結果

茵チン蒿湯併用群において減黄率が有意に高かった。AST, ALT, ALP, γ -GTP は両群共に改善を示し茵チン蒿湯併用群がより良好ではあったが、両群間に有意差を認めなかった。食欲不振については、ドレナージ開始初期に茵チン蒿湯併用群が有意に改善したが、2週間目以降はドレナージ単独群においても自覚症状が改善してくるため有意差を認めなかった。

8. 結論

茵チン蒿湯には減黄促進効果を認め、自覚症状の改善効果も認められるため、減黄処置後閉塞性黄疸に対して有効である。

9. 漢方的考察

生薬学的側面からの考察として、茵チン蒿に含まれる 6, 7-demethyl-esculetin, capillarisin 及び山梔子に含まれる geniposide の利胆作用について言及している。

10. 論文中の安全性評価

有害事象は認められなかった。

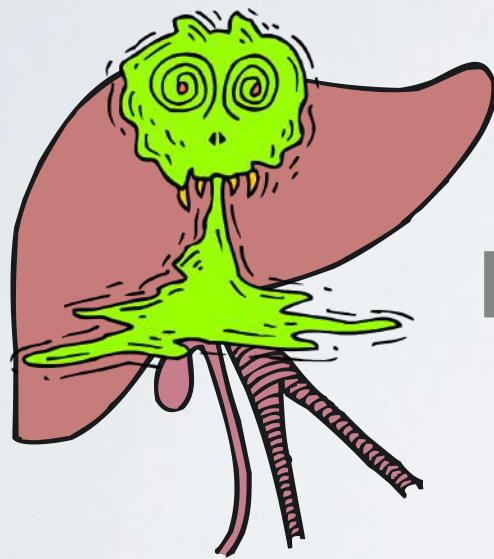
11. Abstractor のコメント

本論文では茵チン蒿湯の減黄作用について論じられている。ビリルビン値の比較においては茵チン蒿湯による減黄作用の強化はわずかであるが、それにより Grade3 (減黄比較的不良群) が無くなるという事実は重要であると考えられる。作用機序も含め、さらなる報告を待ちたい。

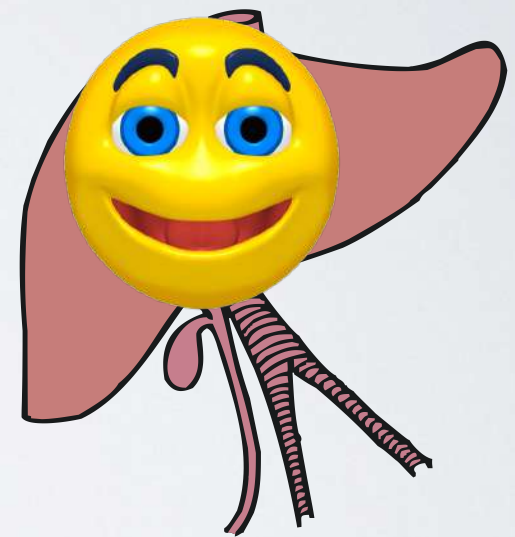
12. Abstractor and date

中田英之 2009.1.1, 2010.1.6, 2010.6.1, 2013.12.31

UDCAと茵陳蒿湯



胆汁うっ滞



いいことあるかも

推奨される処方例

- ・**グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤**
60ml 1日1回静注
- ・**ウルソデオキシコール50mg錠 3錠**
1回1錠 1日3回 毎食後
- ・**茵陳蒿湯 7.5g 1回2.5g 1日3回**

外科漢方は大建中湯だけじゃない



腹が冷えて痛む
腹部膨満感治療

大建中湯



腹部膨満・腸内
停滞感予防

桂枝加芍薬大黄湯



外科漢方は大建中湯
だけじゃないんだよ

抑肝散



術後の神経
のたかぶり



茵陳蒿湯



術後肝障害

