

難治性吃逆における柿蒂湯の臨床効果

齊藤幹央^{†1}, 宇野勝次^{†1}, 本田吉穂^{†2}, 渡辺 徹^{†2}

水原郷病院薬剤科^{†1}, 同脳神経外科^{†2}

The Clinical Efficacy of Shitei-to on Intractable Hiccups

Mikio Saito^{†1}, Katsuji Unot^{†1}, Yoshiho Honda^{†2} and Toru Watanabe^{†2}

Department of Pharmacy, Suibarago Hospital^{†1}

Department of Neurosurgery, Suibarago Hospital^{†2}

[Received June 6, 2000
Accepted October 23, 2000]

The clinical efficacy of therapy for intractable hiccups using Shitei-to, a folk medicines, was evaluated in 21 patients. Clinical effectiveness was observed in 11 cases, thus resulting in an efficacy rate of 52.4%. Particularly, the hiccups were relieved within two days by the treatment of only Shitei-to in 6 cases, and by the administration of Shitei-to in 2 cases that had been unsuccessfully treated by other drugs for hiccups. In addition, the efficacy rate was 66.7% for centric hiccups and 16.7% for peripheral hiccups. Accordingly, the clinical efficacy of Shitei-to was observed to be significantly higher for centric hiccups than for peripheral hiccups ($p < 0.05$ Wilcoxon ranksum test).

Our findings showed Shitei-to to be very effective for treating patients with intractable hiccups. Furthermore, the clinical efficacy of this herbal medicine was higher for centric hiccups caused by cerebropathy than for peripheral hiccups caused by internal disease.

Keywords — intractable hiccups, Shitei-to, centric hiccups, peripheral hiccups

緒 言

吃逆は、日常生活の中で誰もが経験する症状であり、そのほとんどは数分ないし数時間で自然に消失するため治療の対象となることは少ない。しかし、脳卒中のような重篤な疾患に伴い発現する持続性難治性吃逆の治療には、適切な薬物療法が必要である。従来、このような吃逆の治療には、主に chlorpromazine や haloperidol などの向精神薬が用いられてきた¹⁻⁶⁾。また、吃逆は横隔膜のけいれんであるとの観点から、抗けいれん作用のある clonazepam や carbamazepine が使用され、その他にも metoclopramide などが有効であるとされてきた¹⁻⁵⁾。一方、民間療法として用いられている柿のへたの煎液や同

効の一般薬、柿蒂湯が、臨床においても有効であるとの報告がある⁷⁻¹⁰⁾。しかし、柿蒂湯を用いた薬物療法は現在、保険適応外の療法であり、医療機関による処方是一般的に行われていない。そのため、柿蒂湯の臨床上的有効性については、ほとんど報告がないのが現状である。今回著者らは、当院における持続性難治性吃逆の患者に対し柿蒂湯による治療を試み、その有効性について検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象患者

1996年10月から1999年9月までの3年間に水原郷病院に外来受診および入院した患者で、吃逆を発現し、その

^{†1,2} 新潟県北蒲原郡水原町岡山町13-23 ; 12-23, Okayama-cho, Suibara-machi, Kitakanbara-gun, Niigata, 959-2093 Japan

治療に市販の柿蒂湯であるネオカキックス® (小太郎漢方製薬, Lot No.G17401, 構成比; 柿蒂 [中国・河北省産]: 生姜 [中国・雲南省産]: 丁子 [ザンジバル産] = 5:1:1.5, 1包=抽出エキス0.2g含有) を投与した患者21例 (入院患者19例, 外来患者2例) を対象とした。対象患者21例は全例男性で, 年齢は40歳から86歳, 平均年齢は65.7歳であった。対象患者の基礎疾患は, **Table 1** に示すように脳神経外科疾患が13例 (脳梗塞6例, 脳出血5例, 末梢神経障害1例, てんかん1例), 内科疾患が7例 (肺炎2例, 肺結核1例, 肺癌1例, 胃癌1例, 肝癌1例, 心筋梗塞1例), 整形外科疾患が1例 (右大腿骨・右前腕骨折1例) であった。

2. 吃逆の分類

今回の21症例はいずれも器質異常に起因する難治性吃逆である。器質性の吃逆は, 原因疾患から中枢性吃逆と末梢性吃逆に大別される^{1,7-9)}。21例中13例が脳神経外科病棟に入院した症例であり, このうち11例が脳出血や脳梗塞といった脳血管障害に伴う中枢性吃逆であった。また, てんかんの1例も間脳, 脳幹や大脳皮質の障害に起因する中枢性吃逆を発現した可能性が高く, 末梢神経障害の1例についても, 軽度の脳循環障害に起因する中枢性吃逆であると考えられる。一方, 内科系疾患7例中6例は, 胸部疾患 (肺炎, 肺癌, 心筋梗塞) や腹部疾患 (胃癌, 肝癌) であり, 中枢性の器質異常と思われる臨床的所見はなく, これらは末梢性吃逆と考えられる。残る肺結核1例については, 吃逆発現とはほぼ同時に脳梗塞を併発していた経過から, 胸部の末梢性吃逆ではなく, 脳血管障害に起因する中枢性吃逆を発現したものと考えられる。また, 整形外科疾患の右大腿骨・右前腕骨折1例は, 交通事故により入院となった症例であるが, 重度

の脳循環不全を合併し, 記憶力の低下, 言語障害などの症状が見られることから, 吃逆の発現は脳障害による可能性が高く, 中枢性吃逆を発現したと考えられる。以上のことから, 今回の21症例は, 中枢性吃逆が15例, 末梢性吃逆が6例と分類された。

3. 薬剤の投与方法

ネオカキックス®は1日3回, 毎食約30分前または食間に1回1包 (1g) もしくは頓用として投与した。併用薬剤は, 主に diazepam, chlorpromazine, metoclopramide などの注射薬であった。これらの併用薬剤は, 激しい吃逆を認め, 精神的苦痛や不眠障害も伴ったため, 柿蒂湯と同時に併用投与した場合と, 柿蒂湯単独投与で吃逆が消失しなかったため, 追加投与した場合の二つの投与ケースがある。

4. 臨床効果の判定

臨床効果の判定は, **Table 2** のように行った。すなわち, 他の吃逆治療薬の投与なしで, 柿蒂湯単独投与により2日以内に吃逆が消失した場合, もしくは他の吃逆治療薬で吃逆の消失が認められず, 柿蒂湯投与により消失し, 再発が診られなかった場合を著効とした。また, 他の吃逆治療薬の投与なしで, 3日以上柿蒂湯単独投与により吃逆の消失が認められた場合を有効とした。さらに, 他の吃逆治療薬の同時併用投与により吃逆の消失が認められた場合をやや有効とした。効果がみられず投与が中止された症例については無効とした。

結 果

1. 有効率

臨床効果は, **Table 3** に示すように21症例中著効が8

Table 1. The Underlying Disease of Patients.

Department	Underlying disease	No. of case (%)	Total (%)
Neurosurgery	Cerebral infarction	6 (28.6)	13 (61.9)
	Cerebral hemorrhage	5 (23.8)	
	Peripheral neuropathy	1 (4.8)	
	Epilepsy	1 (4.8)	
Medicine	Pneumonia	2 (9.5)	7 (33.3)
	Pulmonary tuberculosis	1 (4.8)	
	Lung cancer	1 (4.8)	
	Gastoric cancer	1 (4.8)	
	Liver cancer	1 (4.8)	
	Myocardial infarction	1 (4.8)	
Orthopaedics	Femur /Antebrachial bone fracture	1 (4.8)	1 (4.8)

Table 2. The Criteria of Clinical Efficacy.

Accordance of clinical efficacy	Criteria
Excellent	A hiccup is relieved within two days by the treatment of only Shitei-to. Or, a hiccup is relieved by added administration of Shitei-to when a hiccup is relieved by the treatment of other drugs for hiccup.
Good	A hiccup is relieved in more than three days by the treatment of only Shitei-to.
Fair	A hiccup is relieved by concurrent combination medication with Shitei-to and other drugs for hiccup.
Poor	A hiccup isn't relieved by the treatment of Shitei-to.

Table 3. Clinical Efficacy according to Organic Hiccups Categories.

Organic hiccup	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Wilcoxon rank-sum test
Centric	7	3	2	3	10/15 (66.7)	p<0.05
Peripheral	1	0	0	5	1/6 (16.7)	
Total	8	3	2	8	11/21 (52.4)	

Efficacy : Excellent+Good,

Efficacy rate (%) = (No. of Excellent cases + No. of Good cases) × 100 / No. of total cases

例, 有効が3例, やや有効が2例, 無効が8例で, 有効率(著効+有効/全症例)は52.4%であった。

基礎疾患別の有効率は, 脳外科疾患では脳梗塞が6例中3例(著効2例+有効1例), 脳出血が5例中3例(著効2例+有効1例), 末梢神経障害1例が著効, てんかん1例が有効であった。一方, 内科疾患では肺炎2例が1例著効, 1例無効で, 肺結核1例が有効, 癌疾患(肺癌, 胃癌, 肝癌)3例が全例無効, 心筋梗塞1例が無効であった。

吃逆の分類別の有効率は, Table 3に示すように中枢性吃逆15例が66.7%(著効7例+有効3例), 末梢性吃逆6例が16.7%(著効1例)であった。

年齢別による有効率については症例数が少ないため統計的有意差を示さなかった。また, 柿蒂湯投与によると思われる副作用の発現は1例も認められなかった。

2. 改善時間

著効8例の改善時間は, 柿蒂湯の単独投与開始後1~2時間が1例, 3~4時間が1例, 1~2日が6例で, 数回の投与だけで数日間持続していた吃逆の消失が認められた。また, 有効3例の改善時間は3~7日が2例, 11日が1例で, やや有効2例では3~5時間が1例, 6日が1例であった。

柿蒂湯投与開始後の吃逆の臨床効果の判定と改善時間に基づいて Wilcoxon の順位和検定を行うと, 診療科別では有意差を認めなかったが, 吃逆の分類別では Table

3に示すように中枢性吃逆が末梢性吃逆より有意(p<0.05, Wilcoxon の順位和検定)に高い改善を認めた。

考 察

1. 有効性

吃逆の一般的な治療法としては, 大きく深呼吸をして息をこらえるなど, 横隔膜を圧迫する方法や, 含嗽, 冷水の飲水, 舌を引っ張ったり, 強い刺激物を吸入したりするなど鼻や咽頭周囲に機械的な刺激を与えて治す方法が昔から良く知られている。通常, 一過性吃逆の大半はこれらの療法で自然治癒する。しかし, 連日頻繁に発現したり, 持続性(48時間以上続くもの)に発現する難治性吃逆の場合はその約90%に何らかの器質的異常を伴い^{1-5, 11)}, 患者の大半は男性であるといわれている。これに対し, 女性の場合は約9割がヒステリー性神経症などの心因性によるものであったとの報告がある¹²⁾。したがって, 本症例すべて男性患者であった点は, 器質性吃逆の特徴を反映している結果と考えられる。

今回われわれの使用した柿蒂湯の有効率は52.4%で2人に1人の改善を認めた。さらに, 有効であった72.7%(11例中8例)は柿蒂湯の単独投与だけで数時間から2日以内に吃逆の消失が認められた。また, 柿蒂湯服用患者全例に副作用をまったく認めなかった点も柿蒂湯の有用性を支持する。したがって, 眠気など種々の副作用を伴う diazepam, chlorpromazine に比べ, 柿蒂湯は第一選択薬として考えても良い薬剤と考えられる。

吃逆の分類での治療効果をみると、柿蒂湯投与による中枢性吃逆の有効率は66.7%で、末梢性吃逆の有効率は16.7%であり、臨床効果の点で中枢性吃逆に有意に高い改善を認めた。肺癌や胃癌に伴う吃逆（末梢性吃逆）に対し、柿蒂湯が有効であったとの報告もあるが⁷⁾、肺癌を含め今回の癌3例は、いずれも末期癌で効果がみられなかった。したがって、柿蒂湯は中枢性吃逆に対して臨床効果が高いと考えられるが、末梢性吃逆に対してはあまり効果が期待できないことを示唆する。

また、中枢性吃逆の場合、一般的な吃逆治療薬の第一選択薬である^{1-5, 11)} diazepam, chlorpromazine, metoclopramideなどの注射薬を投与しても吃逆の消失が認められないケース（11例）に対し、柿蒂湯は36.4%の改善率（4例有効）を示した。したがって、柿蒂湯は、従来の吃逆治療薬に無効な中枢性吃逆に対しても効果を示す可能性があると考ええる。

2. 柿蒂湯の薬理作用

これまで、難治性吃逆に対し、柿蒂湯以外にも芍薬甘草湯、呉茱萸湯などの漢方製剤が臨床上有効であったという報告があるが^{7, 8, 13-17)}、いずれも詳しいメカニズムについては明らかにされていない。柿蒂湯の主薬は柿蒂で、基原はカキ科 (Ebenaceae) の柿 (*Diospyros kaki* L. F.) の果蒂である。主成分は, ursolic acid, oleanolic acid, betulinic acid, triterpenic acid ($C_{30}H_{48}O_3$) などのトリテルペノイド成分とブドウ糖、果糖などである¹⁸⁾。薬理作用については、マウスを用いた研究により抗けいれん作用があることが明らかにされている¹⁹⁻²¹⁾。また、柿蒂単独の薬理作用より生姜、丁子を含む柿蒂湯の薬理作用の方が若干強いことも報告されている²⁰⁾。今回、われわれの症例では、中枢性の器質的疾患に起因する吃逆の場合に柿蒂湯は高い有効性を示したことから、柿蒂湯は中枢神経系に作用すると考えられるが、薬理学的な作用機序の詳細は不明であり、今後、難治性吃逆の治療のために研究を進める必要があると考ええる。

引用文献

- 1) Lewis, J. H., Hiccups: Causes and Cures, *Journal of Clinical Gastroenterology*, **7**, 539-552(1985).
- 2) 野元正弘, 井形昭弘, シャっくり, 診断と治療, **71**, 220-223(1983).
- 3) 加世田俊, 納光弘, シャっくり, *CLINICAL NEUROSCIENCE*, **14**, 106-107(1996).
- 4) 大島勉, 坂本正裕, 有田秀穂, シャっくり一成因

- と治療—, 臨床, **14**, 604-610(1995).
- 5) 前原康宏, シャっくり, 臨床と薬物治療, **12**, 797-800(1993).
- 6) Williamson BWA, Macintyre IMC, Management of intractable hiccup, *British Medical Journal*, **2**, 501-503(1977).
- 7) 長堂竜雄, 中村昭範, 藤山二郎, 柿蒂が有効であった spinal myoclonus の1例, 臨床神経学, **30**, 921(1990).
- 8) 山田寛幸, 武田純三, 進行胃癌および肺癌患者の吃逆に対する柿蒂湯エキスの効果, 痛みと漢方, **7**, 37-39(1997).
- 9) 納光弘, Hiccough の病態と薬物療法—自験32症例の分析—, 神経内科治療, **5**, 309-313(1988).
- 10) 中村秀樹, 調漸, 一瀬克浩, 中村龍文, 辻畑光宏, 長瀧重信, 難治性吃逆の再燃を繰り返した多発性硬化症の治療経験, 神経治療, **4**, 321-323(1995).
- 11) 矢作直久, シャっくり, 臨床医, **18**, 854-856(1992).
- 12) Lipsky M. S., Chronic hiccups., *Am. Fam. Physician*, **34**, 173-177(1986).
- 13) 西本憲生, 吃逆に対して芍薬甘草湯が著効した症例, 漢方診療, **12**, 34-36(1990).
- 14) 堤美千代, 菊池秀樹, 鮎野茂雄, 羽仁生輝樹, 芍薬甘草湯が有効とおもわれた吃逆の4症例, 診断と治療, **7**, 1469-1472(1986).
- 15) 宮田章正, 宮原拳, 若山茂春, 尾山力, 頑固な吃逆に対する芍薬甘草湯と針治療の併用, *Pain Clinic*, **3**, 364-366(1987).
- 16) 大熊康裕, 吃逆に対して神経ブロックと漢方薬の併用療法が有効であった4症例, 漢方診療, **15**, 29-31(1996).
- 17) 久保田富也, 呉茱萸湯による吃逆治療, 漢方臨床, **1**, 46-49(1988).
- 18) 難波恒雄, “和漢薬百科図鑑”, 1992, pp.288-289.
- 19) 南榮子, 柴田浩樹, 布浦由樹, 野元正弘, 福田健夫, 柿蒂湯の抗けいれん作用—Pentetrazol kindling に及ぼす影響—, *Journal of Traditional Medicines*, **14**, 450-451(1997).
- 20) 南榮子, 柴田浩樹, 布浦由樹, 野元正弘, 福田健夫, 柿蒂湯の抗けいれん作用—薬物けいれんに及ぼす影響—, *Journal of Traditional Medicines*, **12**, 378-379(1995).
- 21) 南榮子, 柴田浩樹, 布浦由樹, 野元正弘, 福田健夫, 柿蒂湯の抗けいれん作用—薬物けいれんに及ぼす影響—(第2報), *Journal of Traditional Medicines*, **13**, 480-481(1996).