



# 一般用漢方製剤「防風通聖散」の便秘自覚者における腸内環境への有用性

小林製薬株式会社 中央研究所  
中曽根美咲／小森園正彦

## The Usefulness of Bofutsusyosan, OTC Kampo Formulation, for the Intestinal Environment in Women Who Are Aware of Constipation

Misaki NAKASONE / Masahiko KOMORISONO

Central R&D Laboratory, Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.

### ● 要約

**目的：**これまでに動物試験において、防風通聖散の経口投与により *A. muciniphila* などの腸内細菌叢の変化を伴う糖代謝の改善や抗肥満作用が報告されている。しかし、防風通聖散のヒト腸内環境への影響は不明な点が多いため、本研究では便秘症状自覚者を対象とした防風通聖散の腸内環境に対する効果を検討した。

**方法：**試験は「一般用漢方製剤 ナイシトール Ga (第2類医薬品)」を用いて実施した。便秘症状を訴える20～60代女性を対象とし、総合評価、便秘の改善度評価、便性状(形、色、におい)の改善度評価、についてアンケート調査を行った。また被験者の糞便について T-RFLP 法を用いた腸内細菌叢の解析を行った。

**結果：**本剤の服用により、便の形、色、におい、すべての項目において、服用前後で有意な改善が認められた。腸内細菌叢の解析結果では肥満群 (BMI  $\geq$  25) では *Lactobacillales* 目, *Clostridium* cluster IX (*Negativicutes* 綱), *Akkermansia* 属の有意な増加, *Bifidobacterium* 属の増加傾向が認められた。

**考察：**防風通聖散は肥満の有無に関わらず、腸内環境を整えることで便秘症状を改善することが示された。また、腸内環境を整えることが抗肥満に関わる作用機序である可能性を見出した。

**Key words：**防風通聖散, 腸内細菌, 便秘

### はじめに

肥満症と腸内細菌の関連は2000年頃から報告されるようになり<sup>1)</sup>、肥満者は非肥満者に比べて *Bacteroides* 門の割合が減少していること<sup>2)</sup>、肥満者の腸内細菌を無菌マウスに移植すると非肥満者の

腸内細菌移植に比べ脂肪量の変化が大きい<sup>3)</sup>などが示されている。このように肥満と腸内細菌には密接な関係があると考えられ、肥満症治療の1つとして腸内細菌への介入が有用である可能性が考えられる。一方で肥満症の効能効果を有する防風通聖散(以下、BTS)は18種類の生薬から構成される漢方

連絡先：小林製薬株式会社 中央研究所 中曽根美咲 (〒567-0057 大阪府茨木市豊川1-30-3)

TEL : 080-3251-3863 FAX : 072-640-0118 E-mail : m.nakasone@kobayashi.co.jp

表1 被験者背景

項目	全体	肥満 (BMI $\geq$ 25)	非肥満 (BMI < 25)
年齢 (歳)	43.0 $\pm$ 9.5	44.0 $\pm$ 9.3	42.0 $\pm$ 9.8
身長 (cm)	158.8 $\pm$ 5.6	158.4 $\pm$ 6.1	159.2 $\pm$ 5.1
体重 (kg)	60.5 $\pm$ 12.1	70.4 $\pm$ 7.1	50.2 $\pm$ 5.8
BMI	24.1 $\pm$ 4.9	28.1 $\pm$ 3.1	19.8 $\pm$ 1.9

肥満群 n = 20, 非肥満群 n = 19, 平均値  $\pm$  標準偏差

表2 便秘重症度スコア

項目	0点	1点	2点	3点	4点
1 お通じの頻度	1週間あたり2回より多い	1週間あたり2回	1週間あたり1回	1週間あたり1回未満	1カ月に1回未満
2 お通じの際に痛みは伴うか	全くない	月に1回未満	月1回以上~週1回未満	週1回~1日1回未満	1日1回以上
3 残便感(便を出し切れていない感じ)はあるか	全くない	月に1回未満	月1回以上~週1回未満	週1回~1日1回未満	1日1回以上
4 腹痛はあるか	全くない	月に1回未満	月1回以上~週1回未満	週1回~1日1回未満	1日1回以上
5 排便に要する時間	5分未満	5~9分	10~19分	20~29分	30分以上

文献5より一部改変

表3 QOLスコア

項目	0点	1点	2点	3点	4点	5点	6点
	全然困らなかった この症状はなかった	あまり 困らなかった	少し 困った	中くらいに 困った	かなり 困った	大変 困った	我慢できない くらいに困った
1 完全に便を出し切れていない感じ(残便感)	○	○	○	○	○	○	○
2 何日も続く便秘あるいは硬い便	○	○	○	○	○	○	○
3 強いストレスを感じたときに起こる便秘	○	○	○	○	○	○	○
4 急な便意でトイレに駆け込みたくなるような感じ (便が出そうになる状態)	○	○	○	○	○	○	○
5 下痢あるいは軟らかい便	○	○	○	○	○	○	○
6 強いストレスを感じたときに起こる下痢	○	○	○	○	○	○	○

文献6より一部改変

薬であり、肥満症や便秘の改善を目的に広く用いられている。これまでに動物試験において、BTSの経口投与により *A. muciniphila* などの腸内細菌叢の変化を伴う糖代謝の改善や抗肥満作用が報告されている<sup>4)5)</sup>。また臨床試験において、BTSが便秘を訴える患者を対象に便秘改善効果を示すことが報告されている<sup>6)</sup>。しかし、BTSのヒト腸内環境への影響や便秘患者の腸内環境への影響は不明な点が多い。そこで本研究では便秘症状自覚者を対象としたBTSの腸内環境に対する効果を検討した。なお、令和4年国民生活基礎調査より、日本国内の便秘有病率は70代までは女性の方が多いため対象者は女性とした。

## I. 対象および方法

### 1. 対象者

試験参加への同意を得られた20~60代の女性

で、下記除外基準に抵触しておらず、事前調査で便秘症状を訴える39例(43.0  $\pm$  9.5歳)を対象とした。39例の被験者背景を表1に示す。

#### <除外基準>

- ・過去に漢方薬、生薬製剤の服用でアレルギーや副作用が生じたことがある者
- ・何かしらの内臓疾患を有している者
- ・アンケート回答時点で、病院で治療を受けているもしくは処方薬を服用している者
- ・その他研究担当者が不相当と判断した者

## 2. 試験品

試験品は「一般用漢方製剤 ナイシトール Ga (第2類医薬品)」とした。試験品は18種類の生薬(トウキ, シャクヤク, センキュウ, サンシシ, レンギョウ, ハッカ, ショウキョウ, ケイガイ, ボウフウ, マオウ, ダイオウ, 無水ボウショウ, ビャクジュツ, キキョウ, オウゴン, カンゾウ, セッコ

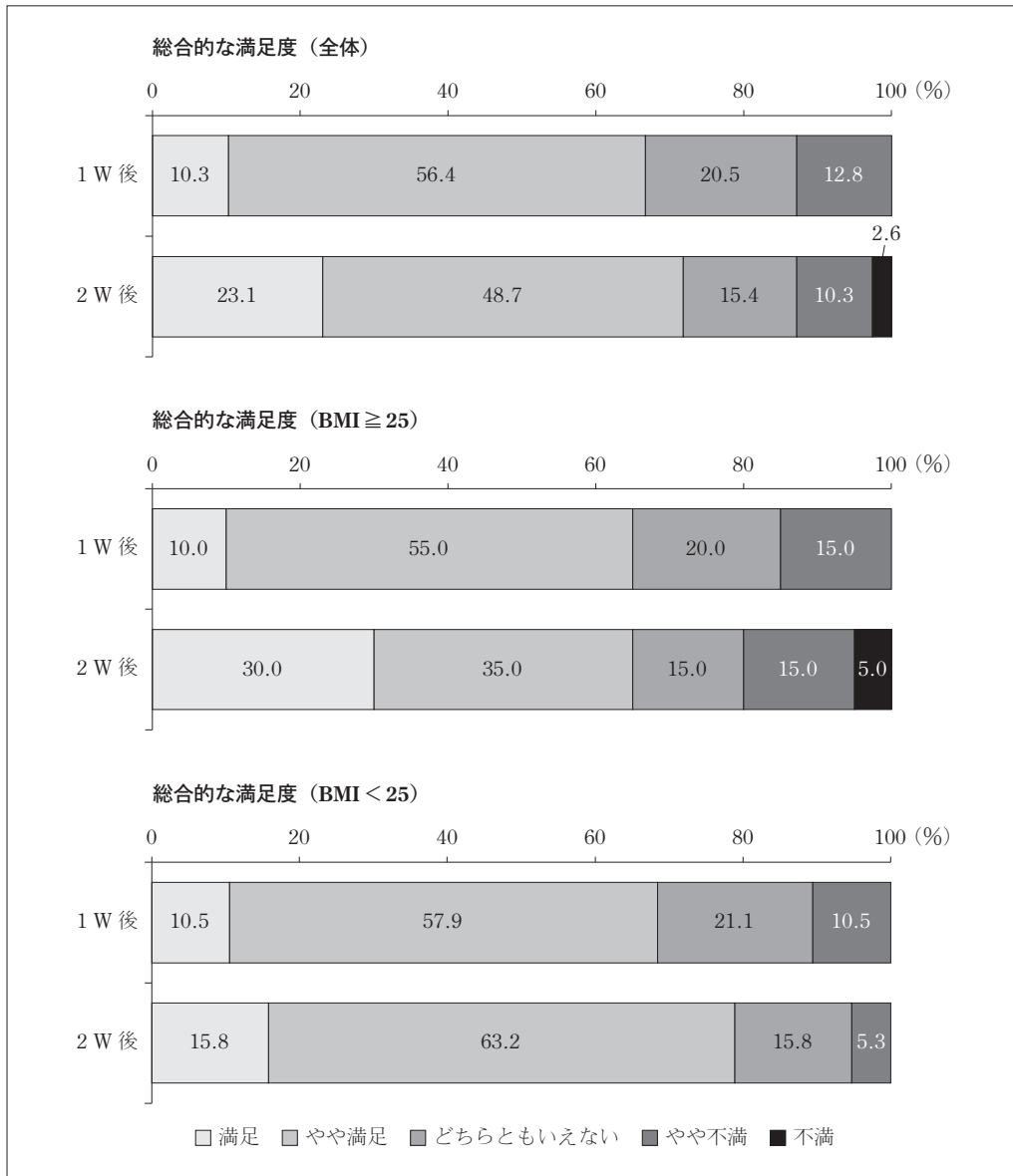


図 1A 総合的な満足度

ウ、カッセキ) から構成される漢方薬である。

### 3. 研究デザイン

研究デザインは無対照オープン試験とした。被験者には試験品を毎日1回4錠、1日3回を食前または食間に水またはお湯で服用させた。試験薬の服用期間は2週間(14日間)とし、服用前、服用1週間後、服用2週間後の各地点で、自覚症状に関するアンケート調査を実施した。

### 4. 評価

#### ① 総合評価 (自覚的所見)

試験品を服用後に、総合的な満足度および便秘・腸内環境に対する改善度を5段階評価で回答させた。

#### ② 便秘の改善度評価

便秘の重症度評価としてCSS (Constipation Scoring System)<sup>7)</sup>、お通じによるQOLの評価として出雲スケール<sup>8)</sup>を一部改変して用いた。CSSは排便回数、排便困難、残便感、腹痛、排便時間、排便補助の有無、排便未完遂、病悩期間に関する時間の8項目から構成される。WEBによるアンケート調査であるため、対象者が理解可能な設問項目および設問内容に改変したもので評価をしてもらい、その合計点を便秘重症度スコアとした(表2)。

出雲スケールは胸やけ症状、胃もたれ症状、便秘症状、下痢症状の5症状に対する設問で構成されるが、本調査目的である便秘と防風通聖散の副作用で

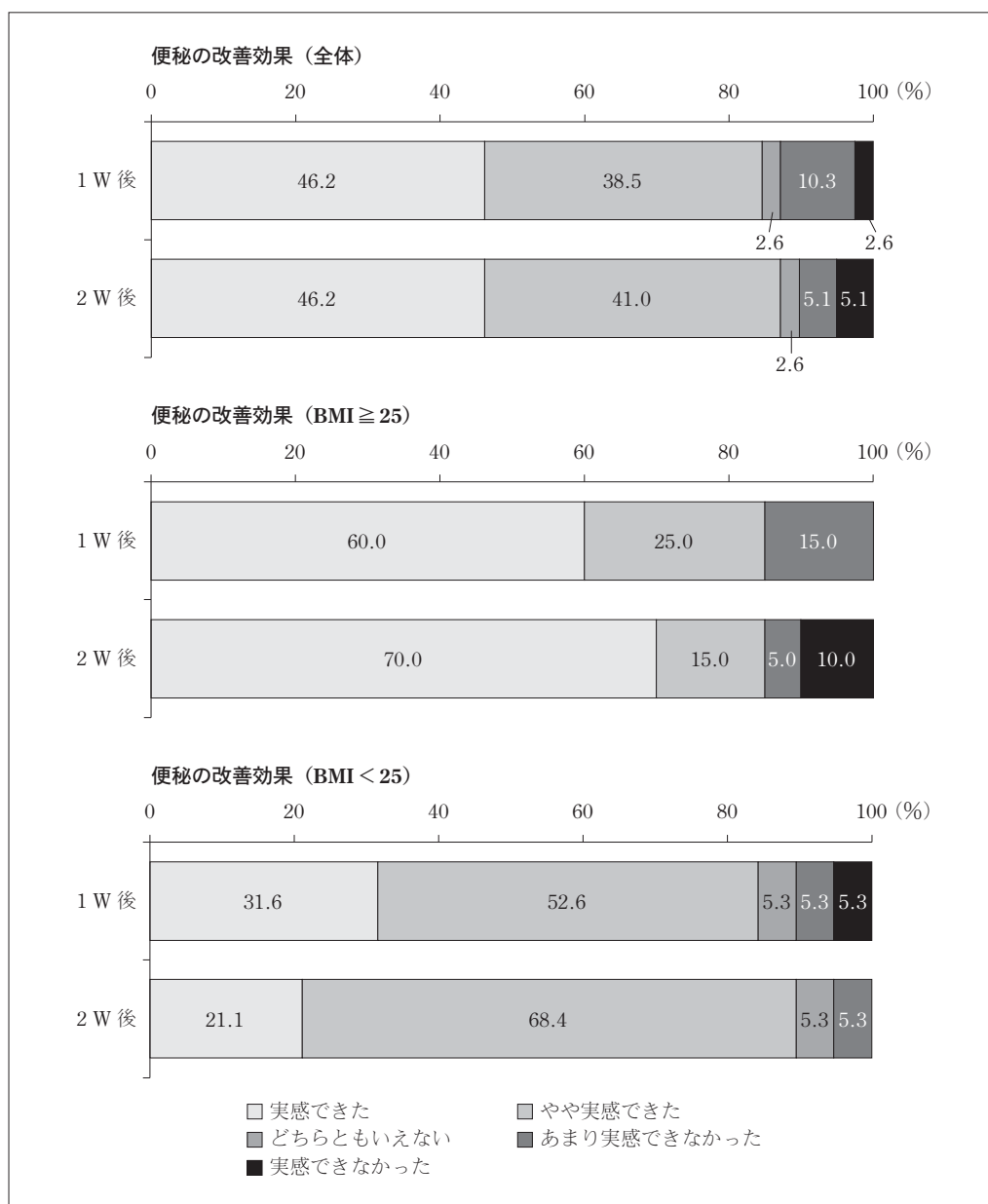


図 1B 便秘に対する改善度

ある下痢による QOL を把握するため便秘症状および下痢症状の項目のみで評価をしてもらい、各々の症状の合計点を QOL スコアとした (表 3)。

### ③ 便性状の改善度評価

便の形については Bristol Stool Form Scale<sup>9)10)</sup> を用いて、7段階の形状から選択させた。便の色は黄色から黒褐色までの6段階〔カラーガイド第14版 (大日本インキ化学工業株式会社) における 569, 242, 338, 341, 355, 347〕から選択させた。便においては「全然くさくない」を「0」, 「とてもくさい」を「10」とし、集計を行った。

### ④ 腸内細菌叢の解析

服用前および服用2週間後の糞便を採取し、株式会社テクノスルガ・ラボにより、T-RFLP法を用いて解析をした。

### 5. 倫理的配慮

本調査は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則り、芝パレスクリニックで開催される倫理審査委員会において、その審査および承認を得たのち、対象者には、本調査内容を通知または公開し、自由意志による同意を Web 画面上で得たうえで実施した。

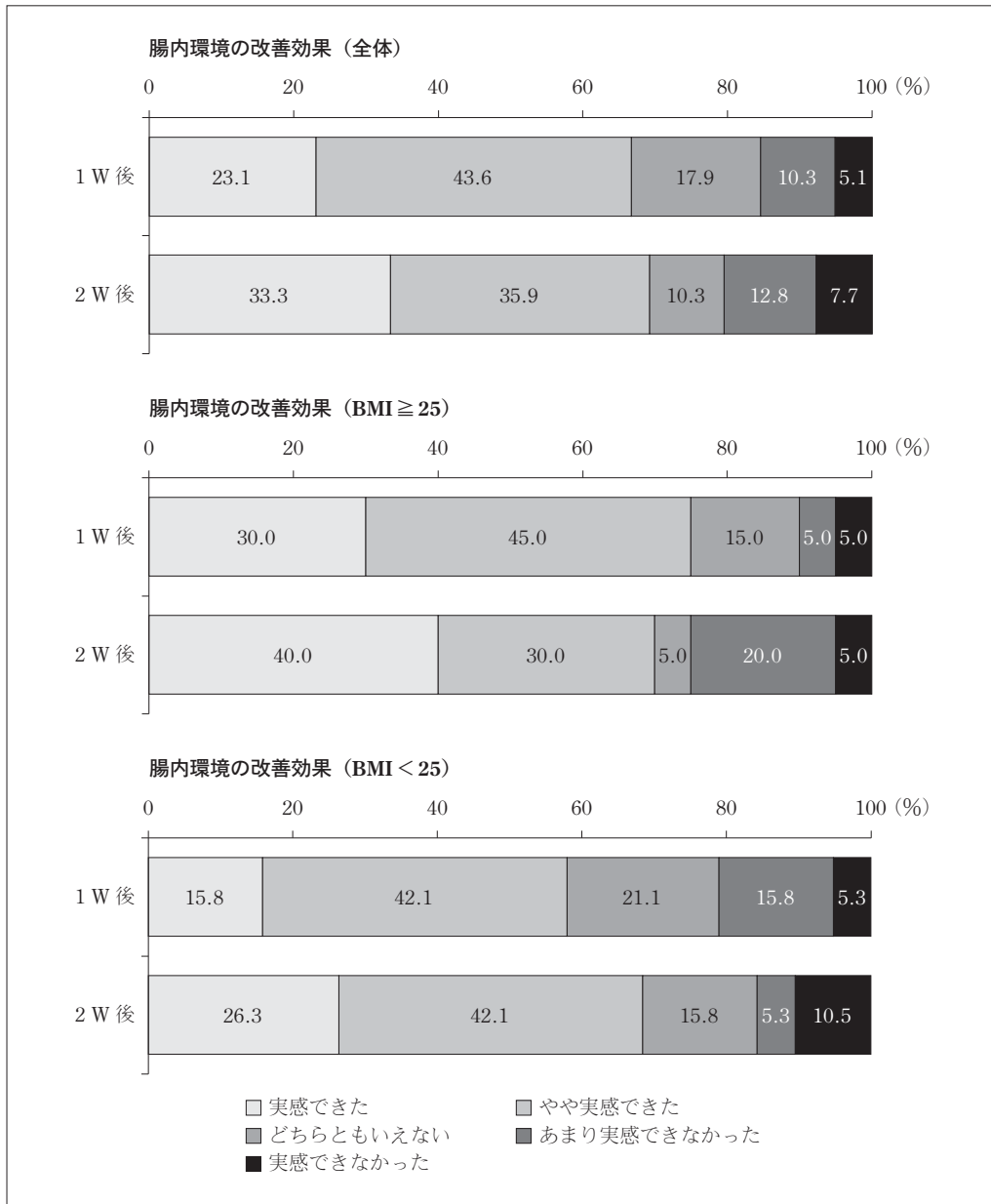


図 1C 腸内環境に対する改善度

## 6. 統計解析

結果はすべて平均値および標準偏差で示した。有意差検定には対応のある t 検定，またはウィルコクソンの符号付順位検定を用い，いずれの検定においても有意水準は両側 5% とした。統計解析には Excel 統計を使用した。

## II. 結 果

### 1. 総合的な満足度および便秘・腸内環境に対する改善度

服用 1, 2 週間後の総合的な満足度，便秘または腸内環境に対する改善効果実感を図 1 に示す。服

用 2 週間後の総合的な満足度は「やや満足」以上が全体で 71.8%，肥満群 (BMI ≥ 25) で 65.0%，非肥満群 (BMI < 25) で 79.0% であった (図 1A)。服用 2 週間後の便秘に対する改善効果は「やや実感できた」以上が全体で 87.2%，肥満群 (BMI ≥ 25) で 85.0%，非肥満群 (BMI < 25) で 89.5% であった。腸内環境に対する改善効果は「やや実感できた」以上が全体で 69.2%，肥満群 (BMI ≥ 25) で 70.0%，非肥満群 (BMI < 25) で 89.5% であった。

### 2. 便秘重症度スコアおよび QOL スコア

便秘重症度スコアは全体，肥満群 (BMI ≥ 25)

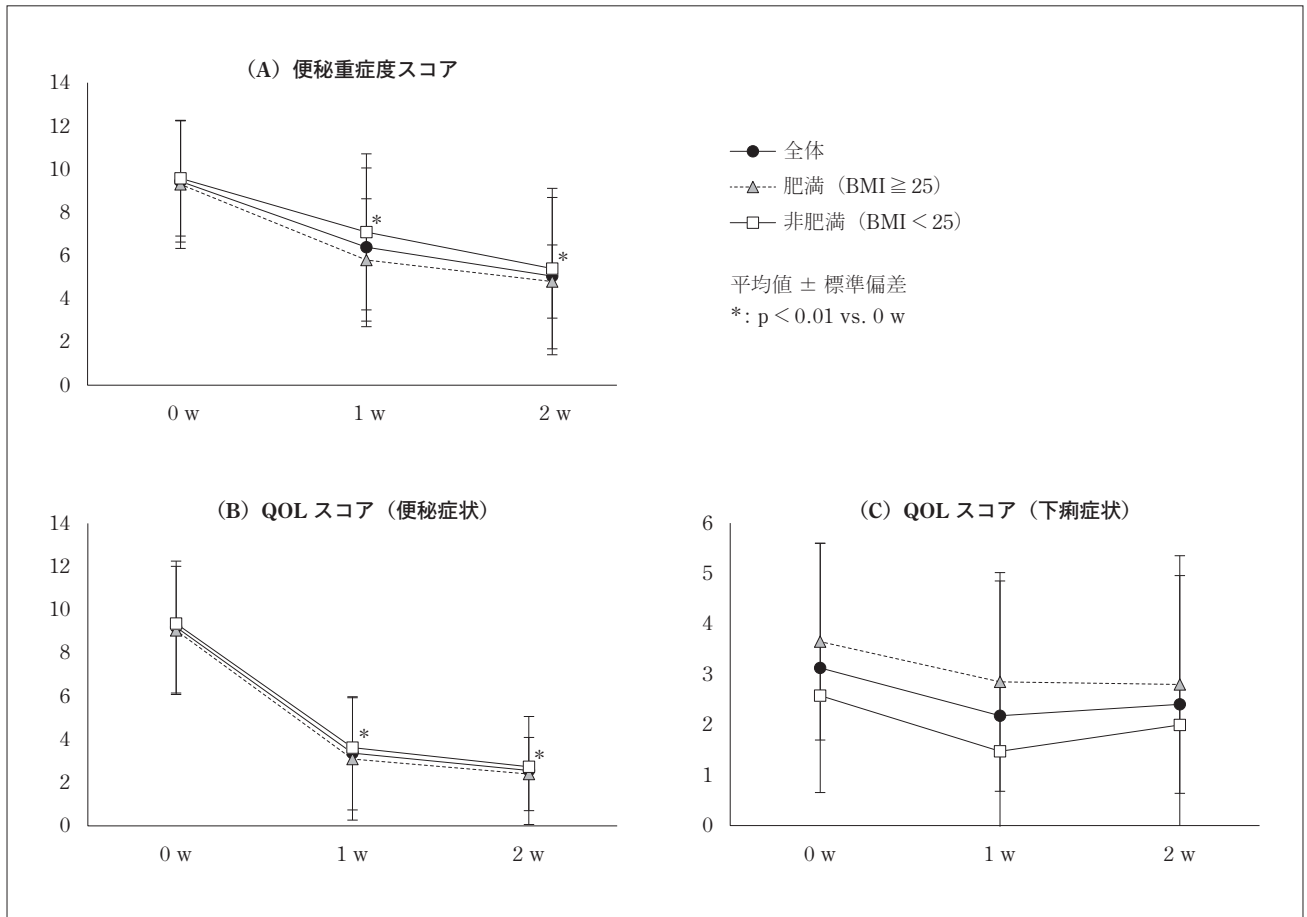


図2 便秘重症度スコアおよび QOL スコア

および非肥満群 (BMI < 25) において、服用前と比較して服用 1, 2 週間後いずれも有意に低下した (図 2A)。QOL スコア (便秘症状) は全体、肥満群 (BMI ≥ 25) および非肥満群 (BMI < 25) において、服用前と比較して服用 1, 2 週間後いずれも有意に低下した (図 2B)。全体、肥満群 (BMI ≥ 25) および非肥満群 (BMI < 25) において、QOL スコア (下痢症状) は服用前と比較して服用 1, 2 週間後いずれも変化はみられなかった (図 2C)。

### 3. 便性状の評価

#### ① 便の形

便の形について、普通便の割合は全体、肥満群 (BMI ≥ 25) および非肥満群 (BMI < 25) において、服用前は 7.7%, 10.0%, 5.3% であったのに対し、服用 2 週間後は 38.5%, 45.0%, 31.6% であり、便の形に改善が認められた (表 4A)。数値で集計を行ったところそれぞれの群において、服用前後で有意差が認められた (表 4C)。

#### ② 便の色

便の色について、服用 2 週間後の全体において、「茶色」の出現率が増加し、「茶褐色、褐色、黒褐色」の出現率が減少した。肥満群 (BMI ≥ 25) では、服用 2 週間後の「黄土色、茶色、茶褐色」の出現率が増加し、「褐色、黒褐色」の出現率が減少した。非肥満群 (BMI < 25) では、服用 2 週間後の「茶色、褐色」の出現率が増加し、「茶褐色、黒褐色」の出現率が減少した (表 4B)。数値で集計を行ったところそれぞれの群において、服用前後で有意差が認められた (表 4C)。

#### ③ 便のにおい

便のにおいについて、全体、肥満群 (BMI ≥ 25) および非肥満群 (BMI < 25) において、服用前は  $6.9 \pm 1.9$ ,  $7.3 \pm 1.6$ ,  $6.5 \pm 2.0$  に対して、服用 2 週間後は  $5.5 \pm 1.9$ ,  $5.7 \pm 2.1$ ,  $5.3 \pm 1.6$  であり、服用前後で肥満群 (BMI ≥ 25) は有意な改善、非肥満群 (BMI < 25) では改善傾向が認められた (表 4C)。

表4 便性状

(A)

項目	全体			肥満 (BMI ≥ 25)			非肥満 (BMI < 25)		
	0 w	1 w	2 w	0 w	1 w	2 w	0 w	1 w	2 w
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
コロコロ便	28.2	5.1	7.7	20.0	5.0	15.0	36.8	5.3	0.0
硬い便	28.2	2.6	5.1	30.0	0.0	0.0	26.3	5.3	10.5
やや硬い便	25.6	28.2	10.3	30.0	25.0	0.0	21.1	31.6	21.1
普通便	7.7	25.6	38.5	10.0	25.0	45.0	5.3	26.3	31.6
やや柔らかい便	10.3	38.5	33.3	10.0	45.0	30.0	10.5	31.6	36.8
泥状便	0.0	0.0	5.1	0.0	0.0	10.0	0.0	0.0	0.0
水様便	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

(B)

項目	全体			肥満 (BMI ≥ 25)			非肥満 (BMI < 25)		
	0 w	1 w	2 w	0 w	1 w	2 w	0 w	1 w	2 w
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
① 黄色	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
② 黄土色	0.0	10.3	2.6	0.0	15.0	5.0	0.0	5.3	0.0
③ 茶色	17.9	23.1	38.5	20.0	25.0	35.0	15.8	21.1	42.1
④ 茶褐色	51.3	56.4	48.7	40.0	50.0	50.0	63.2	63.2	47.4
⑤ 褐色	10.3	5.1	2.6	20.0	5.0	0.0	0.0	5.3	5.3
⑥ 黒褐色	20.5	5.1	7.7	20.0	5.0	10.0	21.1	5.3	5.3

(C)

項目	全体			肥満 (BMI ≥ 25)			非肥満 (BMI < 25)		
	0 w	1 w	2 w	0 w	1 w	2 w	0 w	1 w	2 w
便の形 <sup>1)</sup>	-1.6±1.3	-0.1±1.1**	0.0±1.2**	-1.4±1.2	0.1±1.1**	-0.1±1.4**	-1.7±1.3	-0.3±1.1**	-0.1±1.0**
便の色 <sup>2)</sup>	0.8±1.0	0.2±0.9**	0.2±0.9**	0.9±1.0	0.1±1.0	0.3±0.9**	0.8±1.0	0.3±0.8*	0.2±0.8
便のにおい	6.9±1.9	5.9±2.0*	5.5±1.9**	7.3±1.6	6.0±2.3*	5.7±2.1*	6.5±2.0	5.8±1.5	5.3±1.6

平均値 ± 標準偏差

\* : p < 0.05 vs. 0 w, \*\* : p < 0.01 vs. 0 w

<sup>1)</sup> : 1 = コロコロ便, 2 = 硬い便, 3 = やや硬い便, 4 = 普通便, 5 = やや柔らかい便, 6 = 泥状便, 7 = 水様便の各回答から 4.0 を引いた数値で集計

<sup>2)</sup> : 1 = 黄色, 2 = 黄土色, 3 = 茶色, 4 = 茶褐色, 5 = 褐色, 6 = 黒褐色の各回答から 3.5 を引いた数値で集計

#### 4. 腸内細菌叢の解析

腸内細菌叢の解析結果を表5に示す。全体の腸内細菌について、服用前と服用2週間後を比較したところ、*Coriobacteriaceae* 科, *Lactobacillales* 目, *Clostridium cluster IX* (*Negativicutes* 綱), *Akkermansia* 属等の増加や *Bifidobacterium* 属等の増加傾向が認められた。肥満群 (BMI ≥ 25) の腸内細菌叢では, *Lactobacillales* 目の増加や *Bifidobacterium* 属, *Clostridium cluster IX* (*Negativicutes* 綱), *Akkermansia* 属等の増加傾向が認められた。非肥満群 (BMI <

25) の腸内細菌叢では, *Clostridium cluster IX* (*Negativicutes* 綱), *Akkermansia* 属の増加や *Lactobacillales* 目, *Bifidobacterium* 属等の増加傾向が認められた。

### III. 考 察

本研究は便秘症状自覚者を対象として BTS の腸内環境に対する影響を検討した。BTS は瀉下作用を有しており, 2 日以内に排便が確認される<sup>6)</sup> など, 便秘に対する改善効果感が高い処方である。本

表5 腸内細菌叢

項目		全体		肥満 (BMI ≥ 25)		非肥満 (BMI < 25)	
		0 w	2 w	0 w	2 w	0 w	2 w
<i>Bifidobacterium</i> 属	%	8.9 ± 6.7	9.7 ± 9.5	8.3 ± 6.9	9.7 ± 11.3	9.5 ± 6.4	9.6 ± 7.0
<i>Coriobacteriaceae</i> 科	%	1.8 ± 1.1	1.5 ± 0.8*	1.8 ± 1.1	1.5 ± 0.8	1.8 ± 1.1	1.5 ± 0.7
<i>Lactobacillales</i> 目	%	1.9 ± 2.6	2.8 ± 4.0**	1.3 ± 0.7	2.0 ± 1.5*	2.6 ± 3.6	3.7 ± 5.4
<i>Bacteroides</i> 属	%	30 ± 12.7	28.5 ± 12.9	30.8 ± 11	28.7 ± 12.1	29.1 ± 14.3	28.2 ± 13.6
<i>Prevotellaceae</i> 科	%	2.6 ± 7.8	3.1 ± 7.9	3.2 ± 7.6	3.7 ± 8.2	1.9 ± 7.9	2.6 ± 7.5
<i>Clostridium</i> cluster IV ( <i>Ruminococcaceae</i> 科)	%	3.7 ± 2.7	3.2 ± 2.1	3.2 ± 2.1	3.1 ± 2.6	4.3 ± 3.2	3.4 ± 1.4
<i>Clostridium</i> subcluster XIVa ( <i>Lachnospiraceae</i> 科)	%	31.1 ± 7.5	28.9 ± 9.8	31.6 ± 9.4	30.6 ± 10.8	30.6 ± 4.7	27.1 ± 8.2
<i>Clostridium</i> cluster IX ( <i>Negativicutes</i> 綱), <i>Akkermansia</i> 属	%	3.0 ± 2.6	5.1 ± 5.3**	3.6 ± 3.2	4.6 ± 4.3	2.4 ± 1.5	5.7 ± 6.1*
<i>Clostridium</i> cluster XI ( <i>Peptostreptococcaceae</i> 科)	%	0.6 ± 0.7	0.4 ± 0.5	0.6 ± 0.8	0.3 ± 0.4	0.6 ± 0.5	0.5 ± 0.5
<i>Clostridium</i> cluster XVIII ( <i>Erysipelotrichaceae</i> 科)	%	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.7	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.9
others	%	16.3 ± 6.3	16.6 ± 5.9	15.5 ± 5.7	15.6 ± 6.0	17.2 ± 6.7	17.6 ± 5.6

平均値 ± 標準偏差

\* : p < 0.05 vs. 0 w, \*\* : p < 0.01 vs. 0 w

研究においても服用1週間後から便秘に対する改善効果を8割以上が自覚しており、この実感が総合的な満足度に寄与していると考えられた。また、便秘重症度スコアおよびQOLスコア(便秘症状)も経時的な改善が認められ、BTSが便秘症状を改善することでQOLの向上に繋がったことが示唆された。

慢性便秘症に腸内細菌叢との関連が報告<sup>11)12)</sup>されており、善玉菌の増加を促すプロバイオティクスやプレバイオティクスの有用性が期待されている。本研究では、BTSの腸内環境に対する作用について評価した。腸内環境の改善指標として腸内細菌叢解析のほかにも、簡便に確認が可能な便性(形状、色、におい)が挙げられる<sup>13)</sup>。BTSの腸内環境に対する作用を評価したところ、便の形・色・におい、全体において各項目の経時的な改善が認められた。腸内細菌叢の解析結果では、いわゆる善玉菌(*Lactobacillales*目や*Bifidobacterium*属)の増加または増加傾向が認められた。

また*Akkermansia muciniphila*を含む*Clostridium* cluster IX(*Negativicutes*綱)が全体において増加していた。*Akkermansia muciniphila*は抗肥満作用が示されており<sup>14)</sup>、BTSを動物に投与すると*Akkermansia muciniphila*の増加に伴い、糖代謝や抗肥満作用を呈すると報告されている<sup>4,5)</sup>。本研究でもヒトにおいて、BTS服用により*Akkermansia muciniphila*が増加する可能性が示唆された。

以上の結果からBTSが便秘および肥満の原因となる腸内環境および腸内細菌叢の改善することが示唆された。

本研究では肥満群と非肥満群の比較も行った。総合的な満足度や効果実感、便秘重症度スコア、QOLスコア、において、顕著な群間差は認められなかったが、便の性状においては肥満群において、服用2週間後にはすべての項目において有意な改善が認められた。

漢方薬は、各人の体質等(「証」という)によって用いられる処方異なるため、それぞれの処方に対し、証による「しぼり」(制限)が設けられている。防風通聖散はしぼりに「体力充実して、腹部に皮下脂肪が多く、便秘がちなもの次の諸症」とあるように、古来より肥満体質に用いられることが多く、食毒、水毒、その他体内に停滞する毒を発汗、利尿、通便などによってこれらの毒排出および解毒する作用があると言われている<sup>15)</sup>。このように防風通聖散は肥満の人に特に有効な処方であり、肥満により悪化した腸内環境へ有効だったのではないかと考察する。

BTSにはこれまで、褐色脂肪細胞の活性化作用<sup>16)17)</sup>、脂質排泄促進作用<sup>18)</sup>、食欲調整作用<sup>19)</sup>などの抗肥満に関わる作用機序が報告されているが、これに加えて、腸内環境を整える作用も関与する可能性が見い出された。

以上の結果から、防風通聖散は肥満の有無に関わらず、腸内環境を整えることで便秘症状を改善することが示された。また、腸内環境は肥満と密接関わりがあることから、防風通聖散が腸内環境を整えることによって抗肥満作用を発揮している可能性を見出した。



本試験の限界として、今回の試験は比較対照群がないオープン試験であったため、プラセボ効果の影響がある可能性も否定できない。また、本研究では食事指導なしのため、今後は食事指導下のうえでプラセボ対照比較試験を実施することが検討課題となる。

漢方薬は多成分系の薬物であるため、構成生薬毎の解析など活性成分の特定などから、BTSのヒト腸内細菌叢に対する作用機序の詳細が明らかになることを期待したい。

#### IV. 引用文献

- 1) 日本肥満学会：肥満症診療ガイドライン2022。ライフサイエンス出版，東京，2022。
- 2) Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI : Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* **444**: 1022-1023, 2006.
- 3) Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI: Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* **341**: 1241-1244, 2013.
- 4) 藤坂志帆：防風通聖散による腸内細菌を介した糖代謝改善作用。 *ファルマシア* **58** : 563-566, 2022.
- 5) Nishiyama M, Ohtake N, Kaneko A, Tsuchiya N, Imamura S, Iizuka S, Ishizawa S, Nishi A, Yamamoto M, Taketomi A, Kono T: Increase of Akkermansia muciniphila by a Diet Containing Japanese Traditional Medicine Bofutsushosan in a Mouse Model of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients* **12**: 839, 2020.
- 6) 大原紀彦，根本義章，進 浩和：医療用漢方エキス製剤の1日2回投与による有用性の検討（第2報）—大黃配合製剤の検討—。 *Prog Med* **22**: 156-158, 2022.
- 7) Agachan F, Chen T, Pfeifer J, Reissman P, Wexner SD: A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum* **39**: 681-685, 1996.
- 8) 古田賢司，石原俊治，佐藤秀一，三宅達也，石村典久，越野健司，飛田博史，森山一郎，天野祐二，足立経一，太田 明，木下芳一：消化器症状を有する患者のQOL評価のための問診票「出雲スケール」の作成とその検証。 *日本消化器病学会雑誌* **106** : 1478-1487, 2009.
- 9) 日本消化器病学会関連研究会，慢性便秘の診断・治療研究会 編：慢性便秘症診療ガイドライン2017。南江堂，東京，2017.
- 10) Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R: Bowel Disorders. *Gastroenterology* **150**: 1393-1407, 2016.
- 11) 内藤裕二，高木智久，井上 亮：慢性便秘症と腸内細菌学。 *日本消化器病学会雑誌* **115** : 940-949, 2018.
- 12) 尾崎隼人，城代康貴，鎌野俊彰，船坂好平，長坂光夫，中川義仁，柴田知行，大宮直木：Ⅲ. 慢性便秘症の治療 各論（便秘症と腸内フローラ）。 *日本大腸肛門病学会誌* **72** : 609-614, 2019.
- 13) e-ヘルスネット「腸内細菌と健康」
- 14) Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD: Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**: 9066-9071, 2013.
- 15) 合田幸広，袴塚高志 監修，日本漢方生薬製剤協会 編：新一般用漢方処方の手引き，じほう，東京，2013.
- 16) Kobayashi S, Kawasaki Y, Takahashi T, Maeno H, Nomura M: Mechanisms for the 5 anti-obesity actions of bofutsushosan in high-fat diet-fed obese mice. *Chin Med* **12**: 8, 2007.
- 17) 吉田麻美：メタボリックシンドロームに対する漢方薬の臨床的有用性—防風通聖散・防己黄耆湯を中心に—。 *日東医誌* **58** : 229-233, 2007.
- 18) Akaki J, Tachi S, Nakamura N, Arai T, Yamasaki H, Inoue M, Makino T: Promotive effect 10 of Bofutsushosan (Fangfengtongshengsan) on lipid and cholesterol excretion in feces in mice 11 treated with a high-fat diet. *J. Ethnopharmacol* **220**: 1-8, 2018.
- 19) Azushima K, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Uneda K, Kobayashi R, Kanaoka T, Dejima T, Fujikawa T, Yamashita A, Toya Y, Umemura S: Bofu-tsu-shosan, an oriental 14 herbal medicine, exerts a combinatorial favorable metabolic modulation including 15 antihypertensive effect on a mouse model of human metabolic disorders with visceral obesity. *PLoS One* **8**: e75560, 2013.