

第11章 維持療法

fecal impaction(便塞栓)の認められない例や、disimpaction(便塊除去)が完了した例は、維持治療の対象となる(第4章 診療のフローチャート参照)。維持療法として、生活・排便習慣の見直し、食事療法は全例で行い、必要と考えられる例では薬物治療を加える(第9章 治療総論参照)。

I. 生活・排便習慣

維持治療でまず最初に必要なのは、食事内容や運動、排便習慣など、日常生活習慣の見直しである。また、一般的に2~3歳ではじめるトイレトレーニングも、不適切に行くと便秘の誘因になることがあるので、十分注意が必要である。

CQ30

慢性機能性便秘症の治療として、生活・排便習慣の改善にはどのようなものがあるか

食事摂取量や水分摂取量の不足、不規則な日常生活や食習慣があればそれを是正する(推奨度C1)

便意を感じた時は排便をがまんせずにトイレに行くように指導する(推奨度C1)

食後ゆとりのある時間帯にトイレにすわる習慣をつける(推奨度C1)

食事摂取(乳児では哺乳)の全体量を見直し、年長児では無理なダイエットはしないように注意する。過剰な発汗による水分不足(特に乳幼児では着衣や寝汗などが過剰な場合)にも注意を要する(エビデンスレベル5)。

朝食をとりトイレに行く時間を確保するため、夜更かし、寝坊は避けるように指導する。規則正しくバランスのとれた食事(食物繊維豊富な^{1,2)}をとり(第11章 II. 食事療法参照)、過剰な間食は避けるように指導する(エビデンスレベル5)。運動量と便秘症との関係は明らかにされていないが、日常的に適度な運動をするよう心がけることは勧めてよいものと思われる^{3,4)}。また、便意を感じても排便を我慢することが多いと便秘が悪化しやすいと考えられ、特に学童では学校で便意を感じたら我慢せずにトイレに行くように指

導する(エビデンスレベル5)。

CQ31 幼児期のトイレットトレーニングは便秘と関連するか

トイレットトレーニングは便秘を悪化させたり、便秘の誘因になることがある(推奨度B)

トイレットトレーニングでトイレ拒否をおこすことがある。その誘因としては、環境因子やトレーニング法の違いよりも、便秘の状態と患児の性格(気質)が有意に大きい(エビデンスレベル2b)⁵⁾。たとえば、便秘で排便時の苦痛や肛門出血の既往のある小児は、排便を我慢しようとしてトイレ拒否をおこすことが多く、トイレットトレーニングで便秘をさらに悪化させる⁷⁾。また便秘でない小児でも児の性格によっては、トレーニングの際、失敗した時に叱責すると排便を我慢するようになり便秘症を発症することがある^{5,6)}。なお、便秘症児は、排尿自立は遅れないが排便自立だけが有意に遅れる傾向がある(エビデンスレベル4)⁷⁾。

CQ32 幼児期にはどのようにトイレットトレーニングを行うべきか

適切な便秘治療により規則的な排便習慣が確立してから開始する(推奨度C1)

子どもの発達段階をみて養育者の精神的時間的ゆとりのある時期を選んで行い、失敗しても決して叱らないように養育者に指導する(推奨度C1)

ほうびとしてシール、ぬり絵など児が好むものを数種類用意しておき、そのつど段階に応じたほうびを与えることは、児のトレーニング意欲を高めるのに役に立つ(推奨度C1)

幼児期のトイレットトレーニングは本人の発達段階(ひとりで歩け、ひとりで下着の上げ下げができる、コミュニケーションがある程度とれる、おしっこやうんち、トイレに興味を示す、人のまねをしたがる、など)を考慮しつつ、養育者の準備(児との信頼関係が確立され、叱らずに忍耐強く見守ることのできる余裕のある時期)ができれば開始する(エビデンスレベル4)⁸⁾。便秘症児はまず便秘症の治療を受け(服薬中でもかまわない)、規則的な排便習慣が十分ついてからはじめる。

便秘症児は硬い便を排出する前に、便意を感じてもまずは排便しないようにこらえて足を交叉させたり走りまわったりすることが多い。排便の際には、部屋のすみですわりこん

だり、親や机にしがみついて立ったまま排便するなど独自の排便スタイルで行うことが多く、トイレでは排便できないことがある。したがって、トイレ拒否の強い児は、はじめは着衣のまま便座やオマルにすわらせてもよい。

前述のように、失敗を叱責すると幼児にはその理由が理解できず、排便を我慢するようになる場合があるため、叱責しないように指導することは大切である。

トイレで排便できた時に、ほうびをあたえることが有効である場合がある。その際には、排便しなくても5～10分すわっていることができたならほうびを与えてもよい⁸⁾。

CQ33 その他の生活習慣上の治療はどの程度有効か

排便回数や服薬状況を排便日誌に記録させると、治療管理がうまくいくことが多い(推奨度 C1)

biofeedback therapy は、小児でも有効という報告はあるが、その有用性には結論が得られていない(推奨度 B)

乳児のおなかマッサージ、肛門刺激の有効性については、結論が得られていない(推奨度 C1)

排便日誌は正確な排便・服薬状況の把握に有用であり、また、養育者が排便日誌に記録する際に、患児にもシールを貼らせるなど、一緒に記録に参加させると、本人の自覚や治療意欲も高まり、治療効果が得られやすい(エビデンスレベル 5)。

バイオフィードバック療法(biofeedback therapy)は、排便時の腹圧のかけ方のコツを習得するのに有効とされ、年長児では排便習慣を得やすいという報告がある(エビデンスレベル 3b)^{9,10)}が、内圧カテーテル装置とコンピューター設備が必要であり一般的ではない。乳児の便秘において、ワセリンなどで滑りをよくした綿棒で肛門を触ったり、1cm程度挿入して刺激する方法があり、それを治療に取り入れている専門家も少なくない¹¹⁾、その有効性についてのエビデンスはない。

文献

- 1) 山崎大治：食事の指導。小児科 2003;44:1599-1614
- 2) Morais MB, Vitolo MR, Aguirre AN, et al.:Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;29:132-135
- 3) Inan M, Aydinler CY, Tokuc B, et al.:Factors associated with childhood constipation. J Paediatr Child Health 2007;43:700-706
- 4) Harrington KL, Haskvitz EM:Managing a patient's constipation with physical therapy. Phys Ther 2006; 86:1511-1519
- 5) Schonwald A, Sherritt L, Stadler A, et al.:Factors associated with difficult toilet training. Pediatrics 2004; 113:1753-1757

- 6) Blum NJ, Taubman B, Nemeth N: During toilet training, constipation occurs before stool toileting refusal. *Pediatrics* 2004;113:520-522
- 7) 若林康子, 岡田和子, 杉原茂孝: 小児慢性機能性便秘症の排便排尿自立に及ぼす影響. *日本小児科学会雑誌* 2013;117, 1602-1607
- 8) Stadler AC, Gorski PA, Brazelton TB: Toilet training methods, clinical interventions, and recommendations. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics* 1999;103:1359-1368
- 9) Vasconcelos M, Lima E, Caiafa L, et al.: Voiding dysfunction in children. Pelvic-floor exercises or biofeedback therapy: a randomized study. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1858-1864
- 10) Loening-Baucke V: Biofeedback treatment for chronic constipation and encopresis in childhood: long-term outcome. *Pediatrics* 1995;96:105-110
- 11) 窪田 満, 牛島高介, 八木 実, 他: 小児慢性機能性便秘症診療ガイドラインの作成に向けたアンケート調査. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 2013;27 (印刷中)

II. 食事療法

治療・維持療法としての食事療法について述べる。食事療法として特に重要な項目は、①水分、②プロバイオティクス、③食物繊維、④牛乳アレルギー、の関与である。

CQ34 慢性機能性便秘症の児に水分摂取を勧めるべきか

臨床的に脱水を認めなければ、水分摂取増加の有効性は明らかでない(推奨度 B)

臨床的に脱水を認めなければ、水分摂取増加によって便秘症が改善するというエビデンスはない。中等度から高度便秘児(2~12歳)108人における検討では、50%の水分摂取量の増加や600 mOsmの高浸透圧飲料の摂取は排便の問題を軽減しなかった(エビデンスレベル 2b)¹⁾。

また最近報告された小児便秘症640人のメタアナリシスで、水分の投与は便秘に効果が認められなかった(エビデンスレベル 1b)²⁾。23~46歳(平均30.1歳)の健康な男女をランダム化二重盲検試験でアイソトニック飲料を飲む群と水を飲む群に分けた研究では、両群ともに尿量は有意に増加したが、有意な便排泄量の増加はなかった(エビデンスレベル 2b)³⁾。

一方、適切な水分量を保つためには、慢性便秘症や便失禁のある児、特に食物繊維サプリメントを使用している児においては、少なくとも1日に960~1,920 mLの水もしくは牛乳以外の液体の摂取が勧められる⁴⁾。ポリエチレングリコール(polyethylene glycol:PEG)投与中の児27人の後方視的なカルテの検討では、水分摂取が多いほうが便が柔らかく排便しやすかった(エビデンスレベル 3b)⁵⁾。妊婦では、便秘例で水分摂取が少ない(エビデンスレベル 4)⁶⁾。117人の成人便秘症(18~50歳)では、25gの食物繊維で便秘が改善したが、1.5~2 Lの水分摂取を加えることによってさらに改善効果がみられた(エビデンスレベル 2b)⁷⁾。

北米小児栄養消化器肝臓学会(North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition:NASPGHAN)のガイドラインは、プルーン、ナシ、リンゴなどのジュースに含まれる果糖やソルビトールが排便を促進しうると述べているが、良質なエビデンスに乏しい⁸⁾。

CQ35 プロバイオティクスは慢性機能性便秘症の治療に有効か

症例によって有効である(推奨後 B)

無菌環境下では便秘傾向を認めること、母乳栄養児が人工乳栄養児に比較して腸内細菌叢で乳酸菌の割合が多く、ゆるい便を呈すること、成人の便秘症で腸内細菌叢における *Lactobacilli* や *Bifidobacteria* の割合が低下していることなどより、便秘症におけるプロバイオティクスの有効性が指摘されている。

一方、慢性便秘状態における腸内細菌叢の異常は証明されておらず、また、ヨーグルトなどの乳酸菌製品に含まれるプロバイオティクスの含有量は、腸内細菌叢に有意な変化を与えるには十分ではない。

成人のランダム化比較試験(randomized controlled trial:RCT)による検討では *E. coli* (Nissle 1917 株)⁹⁾および *B. lactis* (DN-173 010 株; Activa)¹⁰⁾で排便回数の改善を認めているが、*L. casei* (Shirota 株)では明らかな有効性は確認されていない(エビデンスレベル **2b**)¹¹⁾。

小児の RCT による検討では *L. rhamnosus* GG+ラクツロース群とラクツロースのみを投与した群での比較で、明らかな有効性は認められていない¹²⁾。一方、*L. reuteri* (DSM 17938)を用いた乳児の検討では、排便回数の改善を認めている(エビデンスレベル **2b**)¹³⁾。

ただし、いずれの検討も、プラセボ投与時と非投与時を比較すると、プラセボ投与時においても蠕動運動の改善を認めている。

便秘症児 640 人のメタアナリシスではプロバイオティクスは便秘に効果がなかった(エビデンスレベル **2a**)²⁾。

ヤギのヨーグルト単味とプロバイオティクスを加えたヨーグルトで行った交差性二重盲検試験を Rome III 基準を満たした 5~15 歳 59 名で行ったところ、プロバイオティクスは症状を改善した(エビデンスレベル **2b**)¹⁴⁾。

300 人の成人(24~71 歳)ボランティアに対して二重盲検ランダム化試験でプロバイオティクスの腸管不快症状に対する改善効果が認められた(エビデンスレベル **2b**)¹⁵⁾。

以上のように、プロバイオティクスの便秘症に対する有効性については結論が出されておらず、症例によって有効である可能性があると考えられる。

CQ36 食物繊維は慢性機能性便秘症に効果があるか

有効性の報告もあり、食物繊維を増やすことを試みることを推奨される(推奨度 C1)

食物繊維はヒトの消化酵素で分解されない食物中の難消化成分の総体と定義され、水溶性と不溶性がある¹⁶⁾。不溶性食物繊維は水分を吸収して膨張し便量を増やす効果がある¹⁷⁾。便量と消化管通過時間は逆相関があり、便量が多ければ消化管内容物が速やかに排出されることになり、便通改善が期待できる。水溶性食物繊維はプレバイオティクス効果があり、消化管で消化吸收されずに結腸に到達し、乳酸菌やビフィズス菌などの腸内細菌の増殖を促進する効果がある¹⁸⁾。

アメリカでは 3~20 歳までの安全な食物繊維摂取量下限として、年齢+5 g/日が健康の

維持に有効であるとしている¹⁹⁾。日本人の食事摂取基準 2010 年版²⁰⁾では、小児の摂取基準の記載はないが、18 歳以上の成人の食物繊維摂取目標量を男性 19 g/日以上、女性 17 g/日以上としている。目安量として成人で 10 g/1,000 kcal とされており、エネルギー所要量が 2,500 kcal とすれば、25 g/日である。また、日本人成人での研究²¹⁾では 1 日 150 g の便量を得るには 1 日 20~30 g の食物繊維の摂取が必要であった。健康な成人の日常的な食事で通常の食品から摂取する場合には過剰摂取による健康障害はないと考えられている。

小児の便秘症と食物繊維の摂取量の関係ははまだ明確でなく、エビデンスが不足しているため NASPGHAN は小児の便秘症の治療には推奨できる段階ではないとの見解である⁸⁾。便秘症小児 422 名を調査し、小児の便秘を改善する食物繊維摂取量として 3~7 歳で 1 日あたり 10 g、8~14 歳で 14.5 g をカットオフ値とする報告もある²²⁾が、年長児では日本の成人の摂取目標量より少なくなり、年齢や体重に応じて指導する必要がある。

最近の RCT による研究では食物繊維が便秘の治療に有効^{23~28)}で、便秘症の年長児では 1 日 20 g 以上の摂取が推奨されている(エビデンスレベル **1b**)²⁶⁾。また、ラクツロースなどの浸透圧性下剤と同等の効果がある²⁴⁾、下剤を減らすことができたなど(エビデンスレベル **3b**)²⁵⁾、有効性が示されている。重症心身障害児の便秘症にも食物繊維が有効である(エビデンスレベル **4**)^{23, 27)}。

CQ37 慢性機能性便秘症に牛乳アレルギーが関与するか

牛乳アレルギーの関与する症例があり、通常の治療に反応しない場合、期間限定で牛乳制限してみることが推奨される(推奨度 B)

頑固な便秘症の幼児における臨床研究で、30 例中 26 例が牛乳(ミルク)をやめると自排便がみられ、牛乳を再開すると 72 時間以内に便秘が再出現した(エビデンスレベル **2a**)²⁹⁾。また、便秘症の乳児 65 例における二重盲検クロスオーバー試験では、慢性機能性便秘症が牛乳不耐症の症状であることが示されている(エビデンスレベル **2b**)³⁰⁾。NASPGHAN⁸⁾は、牛乳を大量に飲む児に便秘と裂肛が多いこと、および牛乳を除去して軽快、牛乳摂取で便秘がおこる例が存在することから、通常の治療に反応しない頑固な便秘症例に対して期間限定で牛乳制限を考慮するべきとの見解を出している。その後のケースコントロール研究(エビデンスレベル **3a**)^{31, 32)}や牛乳と米ミルクのクロスオーバー研究でも便秘症と牛乳アレルギーの関係が明らかにされている(エビデンスレベル **2b**)³³⁾。

文献

- 1) Young RJ, Beerman LE, Vanderhoof JA: Increasing oral fluids in chronic constipation in children. *Gastroenterol Nurs* 1998;21:156-161
- 2) Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, et al.: Nonpharmacologic treatments for childhood constipation: systematic review. *Pediatrics* 2011;128:753-761
- 3) Chung BD, Parekh U, Sellin JH: Effect of increased fluid intake on stool output in normal healthy volun-

- teers. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:29-32
- 4) Ferry GD: Treatment of chronic functional constipation and fecal incontinence in infant and children. Up-ToDate(www.uptodate.com), treatment of children dietary changes – fluid intake
 - 5) Bae SH, Son JS, Lee R: Effect of fluid intake on the outcome of constipation in children: PEG 4000 versus lactulose. *Pediatr Int* 2010;52:594-597
 - 6) Derbyshire E, Davies J, Costarelli V, et al.: Diet, physical inactivity and the prevalence of constipation throughout and after pregnancy. *Matern Child Nutr* 2006;2:127-134
 - 7) Anti M, Pignataro G, Armuzzi A, et al.: Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998;45:727-732
 - 8) North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:405-407
 - 9) Möllenbrink M, Bruckschen E: Treatment of chronic constipation with physiologic *Escherichia coli* bacteria. Results of clinical study of the effectiveness and tolerance of microbiological therapy with the *E. coli* Nissle 1917 strain (Mutaflor). *Med Klin* 1994;89:587-593
 - 10) Yang YX, He M, Hu G, et al.: Effect of fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol* 2008;14:6237-6243
 - 11) Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, et al.: Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2003;17:655-659
 - 12) Banaszekiewicz A, Szajewska H: Ineffectiveness of *Lactobacillus GG* as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Pediatr* 2005;146:364-369
 - 13) Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, et al.: *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2010;157:598-602
 - 14) Guerra PV, Lima LN, Souza TC, et al.: Pediatric functional constipation treatment with *Bifidobacterium*-containing yogurt: a crossover, double-blind, controlled trial. *World J Gastroenterol* 2011;17:3916-3921
 - 15) Del Piano M, Carmagnola S, Anderloni A, et al.: The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*;2010;44(Suppl.1):S30-34
 - 16) 香川芳子(監修): 文部科学省 科学技術・学術審議会 報告「五訂増補日本食品標準成分表」による五訂増補食品成分表 2013. 女子栄養大学出版社, 2013
 - 17) 印南 敏: 排便・便性改善効果. 日本食物繊維学会編集委員会(編), 食物繊維基礎と応用. 第一出版, 2008, 142-150
 - 18) 矢島高二: プレバイオティクス効果. 日本食物繊維学会編集委員会(編), 食物繊維基礎と応用. 第一出版, 2008, 159-167
 - 19) Felt B, Wise CG, Olson A, et al.: Guideline for the management of pediatric idiopathic constipation and soiling. Multidisciplinary team from the University of Michigan Medical Center in Ann Arbor. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:380-385
 - 20) 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準(2010年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書
 - 21) Saito T, Hayakawa T, Nakamura K, et al.: Fecal output, gastrointestinal transit time, frequency of evacuation and apparent excretion rate of dietary fiber in young men given diets containing different levels of dietary fiber. *J Nutr Sci Vitaminol* 1991;37:493-508
 - 22) Chao HC, Lai MW, Kong MS, et al.: Cutoff volume of dietary fiber to ameliorate constipation in children. *J Pediatr* 2008;153:45-49
 - 23) Staiano A, Simeone D, Del Giudice E, et al.: Effect of the dietary fiber glucomannan on chronic constipation in neurologically impaired children. *J Pediatr* 2000;136:41-45
 - 24) Kokke FT, Scholtens PA, Alles MS, et al.: A dietary fiber mixture versus lactulose in the treatment of childhood constipation: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:592-597
 - 25) Castillejo G, Bulló M, Anguera A, et al.: A controlled, randomized, double-blind trial to evaluate the ef-

- fect of a supplement of cocoa husk that is rich in dietary fiber on colonic transit in constipated pediatric patients. *Pediatrics* 2006;118:e641-648
- 26) Maffei HV, Vicentini AP:Prospective evaluation of dietary treatment in childhood constipation:high dietary fiber and wheat bran intake are associated with constipation amelioration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:55-59
 - 27) Tse PW, Leung SS, Chan T, et al.:Dietary fibre intake and constipation in children with severe developmental disabilities. *J Paediatr Child Health* 2000;36:236-239
 - 28) Loening-Baucke V, Miele E, Staiano A:Fiber (glucomannan) is beneficial in the treatment of childhood constipation. *Pediatrics* 2004;113:e259-264
 - 29) Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al.:Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;126:34-39
 - 30) Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al.:Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998;339:1100-1104
 - 31) El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, et al.:Cow's milk allergy related pediatric constipation:appropriate time of milk tolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e407-412
 - 32) Saps M, Lu P, Bonilla S:Cow's -milk allergy is a risk factor for the development of FGIDs in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:166-169
 - 33) Irastorza I, Ibañez B, Delgado-Sanzonetti L, et al.:Cow's milk-free diet as atherapeutic option in childhood chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:171-176

III. 薬物療法

便の再貯留と排便の我慢の再燃を防ぐため、薬物療法は、排便困難がなく規則的な排便習慣が得られた状態で、少なくとも数か月間継続することが必要である。一方、便秘症を治療する際、患児・家族の薬物治療に対する偏見や先入観から服薬コンプライアンスが不良になりやすい。本章では、薬物治療を順調に進めるための鍵となる、薬物療法に用いられる薬剤、治療手順や治療期間、薬剤の副作用について概説する。

CQ38 維持治療には、どのような薬剤が用いられるか

維持治療に用いられる薬剤として、浸透圧性下剤、刺激性下剤、消化管運動賦活薬、漢方製剤などがある(表 11-1)(推奨度 C1)

下剤は世界中で広く用いられており、その種類は多様である(表 11-1, 11-2)が、効果に関するエビデンスは十分とはいえない(エビデンスレベル 1a)^{1,2)}。小児の便秘症に対する下剤の効果に関する 2つのシステムティック・レビューでは、それぞれ 28 文献、18 文献について調査され、ポリエチレングリコール(polyethylene glycol: PEG; PEG 3350, 電解質除去した PEG 4000)がプラセボ、ラクツロース、水酸化マグネシウムより効果的であること、食物繊維の排便回数に与える影響はプラセボと同等であることが示されている(エビデンスレベル 1a)^{1,2)}。しかし、いずれのシステムティック・レビューにおいても、ほとんどの研究はプラセボとの比較がなされていない、臨床的および統計的に不均一である、観察期間が短い、バイアスの存在、などの問題点がある。なお、大腸内視鏡検査前処置として使用される PEG 4000(ニフレック[®])は便秘症に対する保険適応がなく、一般的には下剤として使用されない。

日本で維持治療に使用される頻度の高い薬剤を表 11-2 に示す(推奨度 C1)

本ガイドライン作成委員会委員および協力者が維持治療として使用する頻度の高い薬剤を表 11-2 に示す(エビデンスレベル 5)³⁾。わが国では、酸化マグネシウムやピコスルファートナトリウムの使用頻度が高い。これらの薬剤は、適切な量を投与すれば、その効果と安全性は明らかであると考えているメンバーが多い。ただし、これらの薬剤は海外で使用されることは少なく、国内での報告もほとんどないため、その効果にエビデンスを求めることは難しい。

表 11-1 小児慢性機能性便秘症の維持治療に使用される薬剤とその添付文書情報

	一般名	製品名	添付文書に記載のある小児投与量	適応症	小児適応	主な副作用	使用上の注意
浸透圧性下剤	マルツエクス	マルツエクス	1歳以上3歳未満： 1回 9～15g 6か月以上1歳未満： 1回 6～9g 6か月未満： 1回 3～6g いずれも1日2～3回経口投与する	便秘症	あり	(麦芽糖が主成分でほとんどなしとされる)	一般用医薬品と医療用医薬品(保険適応)がある
	ラクツロース	モニラック	小児便秘症の場合、通常1日0.5～2mL/kg(ラクツロース(C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁))として325～1,300mg/kgを3回に分け、経口投与する。投与量は便の性状により適宜増減する	高アンモニア血症に伴う精神神経障害、手指振戦、脳波異常の改善、産婦人科術後の排ガス・排便の促進、小児における便秘の改善	あり	症例1,347例中、193例(14.3%)に副作用が認められた。下痢166件(12.3%)、腹鳴13件及び鼓腸13件(1.0%)等	[禁忌] ガラクトース血症の患者 [慎重投与] 糖尿病の患者
	酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	記載なし	胃・十二指腸潰瘍、胃炎、上部消化管機能異常、便秘症、尿路尿酸カルシウム結石の発生予防	なし	高マグネシウム血症により呼吸抑制、意識障害、不整脈、心停止に至ることがある。悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状の発現に注意。その他の副作用では、消化器下痢等(頻度不明)	1.テトラサイクリン系、ニューキノロン系抗菌薬、セフジニル、アジスロマイシンなど抗菌薬 2.活性型ビタミンD3製剤を含む骨代謝改善剤、イオン交換樹脂製剤 3.ミコフェノール酸モフェチルやベニシラミン 4.ジギタリス製剤、フェキソフェナジン 5.ポリカルボフィルカルシウム、大量の牛乳、カルシウム製剤 など併用注意薬剤多数あり
	水酸化マグネシウム	ミルマグ	記載なし	便秘症	なし	高マグネシウム血症、下痢(頻度不明)	同上
刺激性下剤	ピコスルファートナトリウム	ラキソベロン	小児に対しては1日1回、経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する 年齢6か月以下： 2滴(0.13mL) 年齢7～12か月： 3滴(0.20mL) 年齢1～3歳： 6滴(0.40mL) 年齢4～6歳： 7滴(0.46mL) 年齢7～15歳： 10滴(0.67mL)	便秘症、術後排便補助造影剤(硫酸バリウム)投与後の排便促進、手術前における腸管内容物の排除、腸検査(X線・内視鏡)前処置における腸管内容物の排除	あり	安全性評価対象7,561例中92例(1.2%)に112件の副作用が認められ、主なものは腹痛57件(0.8%)、腹鳴15件(0.2%)、悪心・嘔吐12件(0.2%)等の消化器症状	大腸検査前処置に用いた場合、腸閉塞、腸管穿孔、虚血性大腸炎(頻度不明)
	センノシドA・B*	プルゼニド	記載なし	便秘症	なし	総症例585例中、何らかの副作用が報告されたのは109例(18.6%)で、主な副作用は腹痛(15.6%)、腹鳴(1.2%)、悪心・嘔吐(1.0%)。その他、過敏症(発疹等)、消化管(腹痛、悪心・嘔吐、腹鳴)、電解質(低カリウム血症)	連用による耐性の増大等のため効果が減弱し、薬剤に頼りがちになることがあるので長期連用を避けること
	ピサコジル	テレミンソフト	ピサコジルとして、通常1回、乳幼児は2mgを、1日1～2回肛門内に挿入する。なお、年齢、症状により適宜増減する	便秘症、消化管検査時または手術前後における腸管内容物の排除	あり	過敏症(過敏症状)、消化器(直腸刺激感、直腸炎、腹部不快感、腹痛、肛門部痛、肛門部不快感等)、循環器(一過性の血圧低下、チアノーゼ、蒼白、発汗、冷感等のショック様症状)	
	炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム	新レシカルボン	記載なし	便秘症	なし	ショック(顔面蒼白、呼吸困難、血圧低下等)、消化器(軽度の刺激感・下腹部痛、不快感、下痢、残便感)	

	一般名	製品名	添付文書に記載のある小児投与量	適応症	小児適応	主な副作用	使用上の注意
	浣腸	グリセリン グリセリン浣腸	乳児は慎重投与(過量になりやすい)。年齢により適宜増減する	便秘、腸疾患時の排便	あり	過敏症(発疹等)、消化器(腹痛、腹鳴、腹部膨満感、直腸不快感、肛門部違和感・熱感、残便感等)、循環器(血圧変動)(いずれも頻度不明)	連用による耐性の増大等のため効果が減弱し、薬剤に頼りがちになることがあるので長期連用を避けること
	賦活薬 消化管運動	モサブライド クエン酸塩	記載なし	慢性胃炎に伴う消化器症状(胸やけ、悪心・嘔吐)、経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸X線造影検査前処置の補助	なし	劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも0.1%未満)	抗コリン作用を有する薬剤(アトロピン、プチルスコポラミン等)では、服用間隔をあけるなど注意すること
	治療薬 過敏性腸症候群	ポリカルボ フィルカル シウム	記載なし	過敏性腸症候群における便通異常(下痢、便秘)及び消化器症状	なし	使用成績調査では、3,096例中68例(2.20%)に臨床検査値異常を含む副作用(過敏症、嘔気・嘔吐、口渴、腹部膨満感、下痢、便秘、腹痛、浮腫、頭痛、尿潜血蛋白陽性等)	酸化マグネシウムと同様であるが、特に高カルシウム血症の患者、腎結石、腎不全では禁忌
漢方製剤	大建中湯	大建中湯	記載なし	腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの	なし	重大な副作用として、間質性肺炎と肝機能障害あり	
	小建中湯	小建中湯	7歳以上15歳未満： 1回 1包(1.875g) 4歳以上7歳未満： 1回 2/3包 2歳以上4歳未満： 1回 1/2包 2歳未満： 1回 1/3包 (3か月未満の乳児には服用させない) いずれも1日2回経口投与する	小児虚弱体質、疲労倦怠、神経質、慢性胃腸炎、小児夜尿症、夜なき	なし	重大な副作用として 1)偽アルドステロン症 2)ミオパシー	1. カンゾウが含まれているので、血清カリウム値や血圧値等に十分留意すること 2. 他の漢方製剤等を併用する場合は、含有生薬の重複に注意すること。ダイオウを含む製剤との併用には、特に注意すること
	大黄甘草湯	大黄甘草湯	記載なし	便秘症	なし		
アクト ライド ベーター ター	ルピブロス トン	アミティ ーザ	記載なし	慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)	なし	承認時における安全性評価対象例(1日48μg投与例)315例中、196例(62%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢95例(30%)、悪心73例(23%)等	[慎重投与] 1)中等度または重度の肝機能障害のある患者 2)重度の腎機能障害のある患者 [重要な基本的注意] 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には妊娠検査を行うなど妊娠中でないことを確認すること

*：同系のアントラキノン誘導体制剤にセンナ[®]、アローゼン[®]、センノコット[®]などがある。

表11-2 わが国で使用される頻度の高い便秘薬

乳児期	浸透圧性下剤	ラクツロース、酸化マグネシウム、マルツエキス
	刺激性下剤	ピコスルファートナトリウム、グリセリン、ピサコジル
幼児期	浸透圧性下剤	酸化マグネシウム、ラクツロース、水酸化マグネシウム
	刺激性下剤	ピコスルファートナトリウム、グリセリン、ピサコジル
	その他	大建中湯、モサブライドクエン酸塩
学童期以降	浸透圧性下剤	酸化マグネシウム、ラクツロース、水酸化マグネシウム
	刺激性下剤	ピコスルファートナトリウム、センノシド、グリセリン、ピサコジル
	その他	大建中湯、モサブライドクエン酸塩、ポリカルボフィルカルシウム

(文献3)より作成)

CQ39 薬物による維持治療はどのように行われるか

維持療法のフローチャートを図 11-1 に示す(推奨度 C1)

維持治療は、fecal impaction (便塞栓) を認めない慢性機能的便秘症例、または、disimpaction (便塊除去) 後の例に対して行う。便の再貯留と排便を我慢する行為の再燃を防ぐため、排便困難がなく規則的な排便習慣が得られた状態で、少なくとも数か月間は薬物治療を継続することが必要である^{4,5)}。その後、投薬の減量または中止を検討するが、治療薬の減量・中止が早すぎると再発しやすいため、徐々に減量する必要がある。幼児では、排便時の痛みに対する恐怖が解消しない限りトイレトレーニングは順調に進まないことが多い。したがって、トイレトレーニングが完了するまでは治療を継続することが重要である。

原則として、浸透圧性下剤から治療を開始する(推奨度 C1)

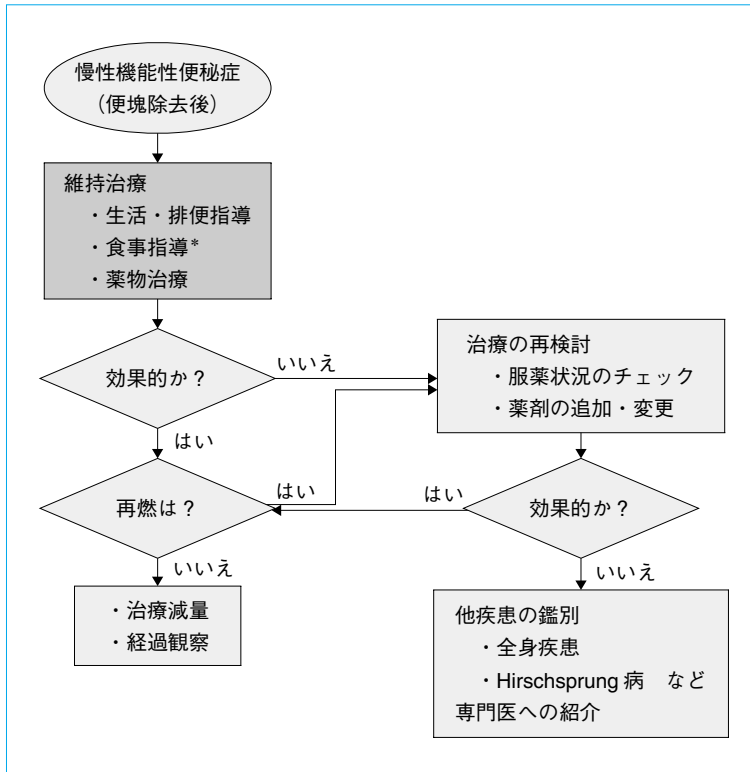
維持療法は、塩類下剤や糖類下剤などの浸透圧性下剤から治療を開始することを原則とする^{4,5)}。浸透圧性下剤は、主に下行結腸、S 状結腸、直腸に作用し、腸管内で水分を吸収し腸内容の体積を増加させ、便の排出を促進する。その主な効用は、便性を軟らかくし排便時の痛みを軽減することにある。乳児期にはマルツエキスやラクツロース、幼児期以降にはラクツロースやマグネシウム製剤が使用されることが多い。多くの浸透圧性下剤では、その効果に関するプラセボ対照試験は行われていないが、前述の通り PEG では実施され有用性が報告されている。いずれの浸透圧性下剤でも効果発現には数日かかること、また、十分な効果を上げるためには服用時に十分な水分を摂取する必要があることをあらかじめ伝えておくといよい。

薬物による維持治療では、治療に対する効果と服薬コンプライアンスを確認しながら、薬剤が適量となるように調節が必要である。養育者に対して、1日1~2回の軟らかい排便となるよう下剤の増減の仕方について指導し、下痢や腹痛などの副作用があれば薬剤の減量を行う。行動療法に薬物治療を併用すると効果的な場合がある(エビデンスレベル 2b)⁶⁾。

浸透圧性下剤による治療が無効な例に対して、刺激性下剤、消化管運動賦活薬、漢方製剤が有効な場合がある(推奨度 B)

刺激性下剤は、腸管の刺激と水分吸収抑制、腸粘膜内のプロスタグランジン産生抑制、 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase 抑制などの作用をもつ。浸透圧性下剤による治療が無効な例に対して有効な場合があり、浸透圧性下剤と同様に使用頻度が高いが、どのような患者に使用すべきか

図 11-1 慢性機能性便秘症に対する維持療法



*：乳児では、ブルーベリー、ナシ、リンゴの果汁などが有効な場合もある。食物繊維の有効性については議論が分かれる。
(文献 5)より引用、一部改変)

は明確ではない。海外のガイドラインでは、刺激性下剤の使用はあくまで fecal impaction の再燃を避けるための救済的な治療で、短期間投与が原則であり、乳児には推奨されていない⁵⁾。また、浸透圧性下剤と同様、薬剤の効果に関するエビデンスも十分とはいえない (エビデンスレベル 1a)^{1, 2)}。

消化管運動賦活薬であるモサプリドは、選択的セロトニン 5-HT₄ 受容体アゴニストであり、消化管内神経叢に存在する 5-HT₄ 受容体を刺激し、アセチルコリン遊離の増大を介して上部および下部消化管運動促進作用を示す。

過敏性腸症候群治療薬が便秘に有効なこともある。ポリカルボフィルカルシウム (表 11-1) は、小腸や大腸等の中性条件下で高い吸水性を示し、膨潤・ゲル化することにより、消化管内水分保持および消化管内容物輸送調節作用を示す。

近年、漢方製剤である大建中湯^{だいけんちゅうとう}の消化管運動亢進作用に関する基礎的・臨床的なエビデンスが蓄積されつつあり (CQ42 参照)、主に消化器外科領域で使用されている (エビデンスレベル 2b)^{7, 8)}。

また、2012 年 11 月から、クロライドチャンネルアクチベーターであるルビプロストンが発売となったが、小児例での効果、安全性については明らかではなく、現在は成人の慢性便秘症が適応である。

CQ40**薬物維持治療が必要な期間と、その中止をどのように判断するか**

治療薬の減量・中止が早すぎると再発しやすく、薬物維持治療には通常 6～24 か月を必要とする(推奨度 A)

排便困難がなく規則的な排便が習得できても、数週間は服薬をそのまま継続し、その後数か月をかけて徐々に治療薬の減量、中止を検討する(推奨度 C1)

幼児では、排便自立ができるまでは治療を継続する(推奨度 C1)

薬物治療開始から 6 か月以内に規則正しい排便習慣が得られる患児は約 50% である。2 年以内に薬物治療を完全に中止できる患児は約 50% であり、約 25% では思春期になっても薬物療法を必要とする(エビデンスレベル 1b)^{4,9-16)}。また、初期治療が成功しても 5 年以内に約半数の患児で 1 回は再発するため、少なくとも 1 年間の経過観察が必要である⁴⁾。トイレットトレーニング中の幼児では、適切な便秘治療により規則的な排便習慣が確立するまで治療を継続する。

CQ41**薬剤の副作用はなにか、薬剤に耐性や習慣性はあるか**

主な副作用は、下痢、腹痛である(推奨度 C1)

薬剤の耐性や習慣性に関する十分なエビデンスはない(推奨度 A)

小児慢性機能性便秘症の維持治療に使用される薬剤は前述の通りである(表 11-1)。小児適応の有無、小児薬用量、適応症、主な副作用、使用上の注意については、医療用医薬品の添付文書情報に記載されている内容を示した。副作用として主に腹痛や下痢が報告されているが、頻度については明らかではない。いずれも適量に調節することにより、症状の消失を期待できる。

また、2008 年、酸化マグネシウム内服による高マグネシウム血症での国内成人 2 例の死亡を受け、酸化マグネシウム投与中には血清マグネシウム値を測定することが厚生労働省によって推奨された。しかし、酸化マグネシウム内服中の慢性機能性便秘症患児 120 名の血清マグネシウム値を測定した研究では、腎機能正常な小児に対する通常量の酸化マグネシウム投与下では血清マグネシウム値の上昇は軽度であり(2.4 mg/dL：便秘群、2.2 mg/dL：対照群)、臨床的に問題となるレベルではないことが示されている(エビデンスレベル 3b)¹⁷⁾。ただし、腎機能低下のある児では、十分な注意が必要である。また、年少者で

はより血清マグネシウム値が上昇する傾向があるため、特に乳児に対して本薬剤を長期投与する際には注意が必要である(エビデンスレベル 3b)^{17~21)}。

表 11-1 に示す副作用以外にも、大黃、センナなどのアントラキノン系下剤の長期連用者における大腸メラノーシスがある。大腸粘膜固有層の褐色顆粒状の色素沈着の程度は投与量に依存し、その変化は時に腸管神経叢にまで及ぶ。便秘の更なる悪化につながることもあり、大黃含有はできるだけ少なくすべきである¹²⁾。

長期間の下剤使用により、耐性(薬剤効果を維持するために増量が必要となること)や習慣性(薬剤効果の減弱や消失)が現れる可能性が、患児・養育者や医療従事者により危惧されることがあるが、それを示唆するエビデンスはない(エビデンスレベル 1a)^{2, 22, 23)}。Slow colonic transit を伴う重症便秘症例に対して刺激性下剤投与中に耐性獲得がみられることがあるが(エビデンスレベル 1c)²⁴⁾、大多数の下剤使用者において耐性はみられない。耐性や習慣性よりも、服薬コンプライアンス不良などにより治療が不十分な症例では、fecal impaction や排便時の肛門痛を繰り返すことで便秘の悪循環により便秘症が悪化し、薬剤を増量せざるを得ないことが問題である。また、このことを患児や養育者に明確に伝えておくことは、治療のコンプライアンスを上げるために重要である。

CQ42 漢方製剤はどんな患児に用いるか

刺激性下剤による便意低下を回避したい患児、家族ないし本人が漢方治療を望む場合に用いる(推奨度 C1)

漢方製剤は臨床経験の蓄積に基づいて用いられてきた。慢性機能性便秘症においてもいくつかの漢方製剤の効果を多くの臨床医が実感しており、今後エビデンスの蓄積がなされるべきものである。

芍薬は、平滑筋の緊張をやわらげる作用があり、いわゆるけいれん性便秘に対して、芍薬を含む漢方製剤である桂枝加芍薬湯、小建中湯、桂枝加芍薬大黃湯が用いられる。

一方、いわゆる弛緩性便秘に対しては、大建中湯や大黃製剤である潤腸湯、大黃甘草湯、調胃承氣湯などを用いる。大黃は可及的に少なめに投与した方がよい。

小児慢性機能性便秘症では、大建中湯と大黃製剤が使用されることが多い。

大建中湯は、人參、乾姜、山椒に膠飴を加えたものである。体が弱く風邪を引きやすかったり、痩せて体が冷えることによる腹痛や、小腸や大腸へのガス貯留による腹部膨満感のある患児に有効である(エビデンスレベル 5)²⁵⁾。また、センナ、大黃で腹痛や下痢を認める患児に有効である(エビデンスレベル 4)^{25, 26)}。漢方製剤は漢方エキス製剤として市販されているが製薬会社によって用量が異なるので注意を要する。大建中湯に少量の酸化マグネシウムを併用すると効果がよい(エビデンスレベル 4)²⁷⁾。

大建中湯には、直腸知覚を改善させる働きがあり、便意が低下したのものや直腸肛門奇形

術後患児にも有効である(エビデンスレベル 4)^{7, 27)}.

大建中湯のみでは腹痛を認める便秘の患児に対しては、小建中湯を加えると良い。小建中湯は桂枝加芍薬湯に膠飴を加えたもので、服薬コンプライアンスも良くなる(エビデンスレベル 5)²⁸⁾。

大黃甘草湯は大黃に甘草を加えたものである。大黃は、薬理的には小腸輸送能には影響を与えず、用量依存的に結腸運動を亢進させ、便量および便中水分含量の顕著な増加をきたす。甘草は、大黃による強収縮運動の増加を有意に抑制し、便秘に伴う腹痛や大黃に刺激による排便時の腹痛を緩和する(エビデンスレベル 5)²⁹⁾ので、大黃甘草湯として投与され(エビデンスレベル 4)^{30, 31)}、小腸ガスの貯留がなく、結腸に便塊の貯留を認める学童や大建中湯無効の弛緩性由来の便秘に用いられる。服薬にあたり、水飴、蜂蜜、チョコレート飲料、麦芽飲料などを合わせると漢方製剤の服薬コンプライアンスが改善される。

酸化マグネシウム併用例では、芒硝(硫酸ナトリウム)を含有する調胃承気湯が有効²⁹⁾である(エビデンスレベル 5)。

一般に、大黃含有漢方製剤に含まれる1日あたりの大黃含有量(センノシド含有量)はアローゼン[®]やプルゼニド[®]に比して少ない(エビデンスレベル 4)³²⁾。

文献

- 1) Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, et al.: Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. Arch Dis Child 2009;94:117-131
- 2) Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, et al.: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:7:CD009118
- 3) 窪田 満, 牛島高介, 八木 実, 他: 小児慢性機能性便秘症診療ガイドラインの作成に向けたアンケート調査. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2013;27(印刷中)
- 4) Benninga MA, Voskuijl WP, Taminiau JA: Childhood constipation: is there new light in the tunnel? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:448-464
- 5) Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:e1-e13
- 6) Nolan T, DeBelle G, Oberklaid F, et al.: Randomised trial of laxatives in treatment of childhood encopresis. Lancet 1991;338:523-527
- 7) Iwai N, Kume Y, Kimura O, et al.: Effects of herbal medicine Dai-Kenchu-to on anorectal function in children with severe constipation. Eur J Pediatr Surg 2007;17:115-118
- 8) Manabe N, Camilleri M, Rao A, et al.: Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2010;298:G970-975
- 9) Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, et al.: Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;29:612-626
- 10) Felt B, Wise CG, Olson A, et al.: Guideline for the management of pediatric idiopathic constipation and soiling. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:380-385
- 11) van Ginkel R, Reitsma JB, Büller HA, et al.: Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. Gastroenterology 2003;125:357-363
- 12) Loening-Baucke V: Chronic constipation in children. Gastroenterology 1993;105:1557-1564
- 13) Procter E, Loader P: A 6-year follow-up study of chronic constipation and soiling in a specialist pediatric service. Child Care Health Dev 2003;29:103-109

- 14) Staiano A, Andreotti MR, Greco L, et al.:Long-term follow-up of children with chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 1994;39:561-564
- 15) Sutphen JL, Borowitz SM, Hutchison RL, et al.:Long-term follow-up of medically treated childhood constipation. *Clin Pediatr (Phila)* 1995;34:576-580
- 16) 岡田和子, 若林康子, 杉原茂孝, 他:小児慢性機能性便秘症における治療プロトコールの検討. *日本小児科学会雑誌* 2008;112:1694-1699
- 17) Tatsuki M, Miyazawa R, Tomomasa T, et al.:Serum magnesium concentration in children with functional constipation treated with magnesium oxide. *World J Gastroenterol* 2011;17:779-783
- 18) Sullivan JE, Berman BW:The pediatric forum:hypermagnesemia with lethargy and hypotonia due to administration of magnesium hydroxide to a 4-week-old infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1272-1274
- 19) Mofenson HC, Caraccio TR:Magnesium intoxication in a neonate from oral magnesium hydroxide laxative. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991;29:215-222
- 20) Alison LH, Bulugahapitiya D:Laxative induced magnesium poisoning in a 6 week old infant. *BMJ* 1990;300:125
- 21) Humphrey M, Kennon S, Pramanik AK:Hypermagnesemia from antacid administration in a newborn infant. *J Pediatr* 1981;98:313-314
- 22) Price KJ, Elliott TM:What is the role of stimulant laxatives in the management of childhood constipation and soiling? *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002040
- 23) Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, et al.:Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232-242
- 24) Preston DM:Lennard-Jones JE. Severe chronic constipation of young women: 'idiopathic slow transit constipation'. *Gut* 1986;27:41-48
- 25) 村松俊範:小児便秘症:大建中湯を中心に. *小児疾患の身近な漢方治療2. メジカルビュー社, 2003;82-89*
- 26) 村松俊範, 越部 融, 幸地克憲, 他:小児便秘症に対する薬物治療の検討 主として漢方薬の有用性について. *日本小児外科学会雑誌* 1999;35:37-41
- 27) Takagi A, Yagi M, Tanaka Y, et al.:The herbal medicine daikenchuto ameliorates an impaired anorectal motor activity in postoperative pediatric patients with an anorectal malformation - a pilot study. *Int Surg* 2010;95:350-355
- 28) 岩間正文:虚弱と漢方:虚弱児の漢方療法. *小児疾患の身近な漢方治療2. メジカルビュー社, 2003;53-62,*
- 29) 秋吉潤子, 山田耕治:小児慢性便秘症に対する大黃甘草湯・調胃承気湯の使用経験. *日本小児外科学会雑誌* 2010;46:416
- 30) Takeda S, Kase Y, Hayakawa T, et al.:General pharmacological properties of Daio-kanzo-to. *応用薬理* 2002;63:79-91
- 31) Yagi T, Yamauchi K:Da-Huang-Gan-Cao-Tang on colonic circular muscle motility in conscious rat:Role of glycyrrhiza in the prescription. *和漢医薬学雑誌* 2001;18:191-196
- 32) 松生恒夫, 鈴木康元, 野沢 博, 他:常習性便秘に対する漢方療法—特に大腸メラノーシス症例について—. *漢方医学* 1997;21:335-339