

原 著

サンシシ含有漢方製剤服用により発症した腸間膜静脈硬化症  
に関する症例報告文献レビュー

中村 仁,\* 本田 千鶴, 金野 太亮, 鈴木 裕之, 村井ユリ子

A Literature Review of Reported Cases of Mesenteric Phleboscrosis Caused by  
Herbal Medicine Containing Gardenia Fruit

Hitoshi NAKAMURA,\* Chizuru HONDA, Taisuke KONNO, Hiroyuki SUZUKI, and Yuriko MURAI

Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Tohoku Medical and Pharmaceutical University.

(Received November 20, 2020)

Mesenteric phleboscrosis (MP) is a rare disease characterized by mesenteric vein calcification and venous congestion of the colon. The first case was reported in 1991, but the etiology of the disease remains unclear. Recently, however, the long-term intake of herbal medicine containing gardenia fruit (GF, *sanshishi* in Japanese) has been reported to cause MP. In this review, we searched the PubMed and Ichushi databases for published case reports of MP with a history of GF use and reviewed the clinical characteristics of the cases. In total, 236 cases of MP were collected from 170 articles, and 84 had a history of GF use. Patients ranged in age from 31 to 87 (mean, 63.5) years, with a male to female ratio of nearly 1 : 2. Seventy-nine of the 84 patients were Japanese. Subjective symptoms were present in 70% of cases, including abdominal pain, nausea and vomiting, and diarrhea. Kamishoyosan (33/84, 39.3%) and Orengedokuto (27/84, 32.1%) were the most frequently used herbal medicines containing GF. The median dosing period to onset of MP was 12 years, and 92.6% of the patients had been taking GF for more than 5 years. Multiple case reports showed that the risk of onset increased when the cumulative dose of GF was 5,000 g or more. Therefore, endoscopy should be performed if the cumulative dose exceeds 5,000 g, even if the patient is asymptomatic.

**Key words** — mesenteric phleboscrosis, case report, herbal medicine, kampo medicine, gardenia fruit, sanshishi

緒 言

腸間膜静脈硬化症 (mesenteric phleboscrosis: MP) は, 腸間膜静脈の繊維性肥厚や石灰化による静脈還流障害に起因し, 腸粘膜の浮腫や色調変化をきたす慢性の虚血性腸疾患である.<sup>1)</sup> 1991年に小山ら<sup>2)</sup>が初めて症例報告をし, 1993年に岩下ら<sup>3)</sup>によって新しい疾患であることが明らかにされた. 当初は病因が不明 (特発性) の疾患として報告されていたが, 次第に患者が漢方薬を服用していたという報告が見られるようになり, 2013年にサンシシ (山柶子: gardenia fruit) 含有漢方製剤の長期服用が発症の寄与因子となることが明らかにされた.<sup>4)</sup> 2018年2月には, 厚生労働省からサンシシ含有製剤に対して添付文書の「使用上の注意」

の改訂指示が出され, 「サンシシ含有製剤の長期投与 (多くは5年以上) により, 大腸の色調異常, 浮腫, びらん, 潰瘍, 狭窄を伴う腸間膜静脈硬化症があらわれるおそれがある. 長期投与する場合には, 定期的にCT, 大腸内視鏡等の検査を行うことが望ましい」との記載が追加された.<sup>5)</sup>

サンシシは熟したクチナシの果実を乾燥させた生薬で, MP発症の原因はサンシシの生薬成分であるイリドイド配糖体ゲニポシド (geniposide) だと考えられている.<sup>6)</sup> ゲニポシドは下部消化管で腸内細菌の $\beta$ -グルコシダーゼにより加水分解されてゲニピン (genipin) となる.<sup>7)</sup> ゲニピンはゲニポシドに比較して細胞毒性が強く,<sup>8)</sup> 右側結腸より吸収されて腸間膜静脈の繊維性肥厚, 石灰化を引き起こし, 血流をうっ滞させる. MP患者の内視鏡所見では, 大腸粘膜に暗青色や暗紫色の色調変化が認められるが, これはゲニピンがアミノ酸やタンパク質と反応し青色色素を形成し沈着したものと考え

られている。<sup>4)</sup> 臨床症状は腹痛, 嘔気・嘔吐, 下痢などで, まれに穿孔などの急性腹症を発症し緊急手術が行われるケースもある。<sup>1)</sup>

これまでMPに関する多くの症例報告がなされてきたが, 当初は漢方薬との関連が不明であったこともあり, 漢方服用歴に言及していない報告も多い。サンシシの副作用としてのMPの特徴を把握し, 早期発見し適切に対処するためには, サンシシ摂取が明確なMP症例の集積と解析が必要である。そこで, これまで報告されてきたMP症例論文を網羅的に収集し, その中からサンシシ含有漢方製剤服用歴のある症例を抽出し, その特徴を解析した。

## 方 法

医中誌 Web (医学中央雑誌刊行会) と PubMed (米国国立医学図書館) を用いて, 2020年5月29日にMP症例報告論文の検索を行った。検索式は, 医中誌 Webでは「(腸間膜静脈硬化症/AL) and ((PT=症例報告, 事例) AND (PT=会議録除く))」, PubMedでは「“mesenteric phlebosclerosis” [All Fields] AND “case reports” [Publication Type] AND (“english” [Language] OR “japanese” [Language])」とした。さらに, 当初は疾患名の記載が統一されていなかったことから, 検索により得られた症例報告論文の引用文献のハンドサーチを実施し, 「静脈硬化性大腸炎」などの別の疾患名で報告されている論文も収集した。

解析対象として採択された症例報告論文から, サンシシ含有漢方製剤の服用歴の記載がある症例

をリストアップし, 性別, 年齢, 人種, 主訴, 病変部位, 漢方薬服用歴, 治療, 予後についてのデータを抽出して分析した。

なお, 漢方製剤の英語表記は日本東洋医学会, 和漢医薬学会, 日本生薬学会作成の「漢方処方名ローマ字表記法」<sup>9)</sup> に従って記載した。

## 結 果

医中誌 Webにより検索された論文は75報であったが, うち1報は最終的に他の疾患と診断されたため除外し, 該当する論文は74報となった。この74報の論文の引用文献をハンドサーチした結果さらに77報が該当し, 採用された論文は計151報であった。一方, PubMedでの検索の結果26報が選定されたが, 2報が症例報告に該当しなかったため除外し24報となった。この24報の論文の引用文献をハンドサーチした結果さらに68報が該当し, 採用された論文は計92報であった。医中誌 Webによる検索で特定された症例報告文献151報と, PubMedによる検索で特定された症例報告文献92報から重複を除外し, 最終的に採用された症例報告論文数は170報(236症例)<sup>2,3,6,10-176)</sup>であった。発行年別論文数をFig. 1に示す。2004年頃から報告論文数が増加し, 2014年には年間18報に達し, その後減少傾向にある。全症例236件のうち漢方薬の服用歴の記載があった症例は111件(47.0%)で, そのうち漢方薬にサンシシが含まれていた症例は84件(36.0%)であった。84症例をTable 1にまとめた。

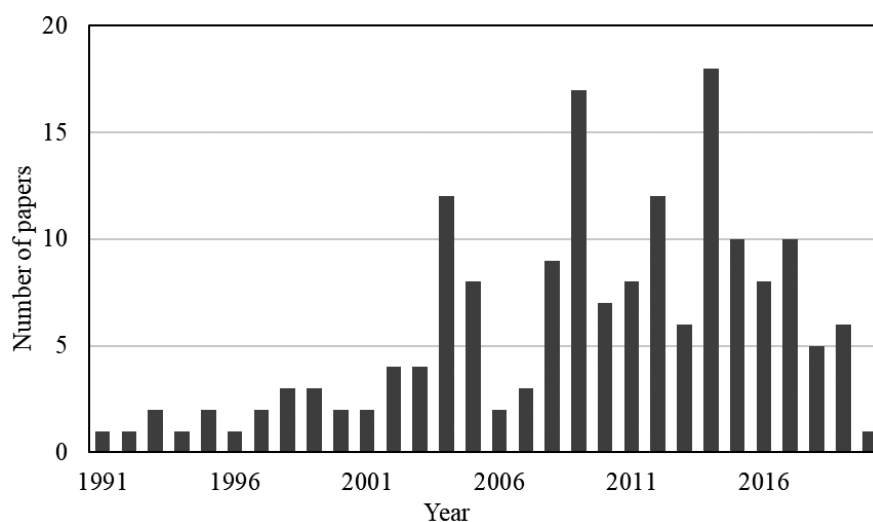


Fig. 1. Number of papers by year of publication

Table 1. Summary of reported cases of mesenteric phleboscrosis caused by herbal medicines containing gardenia fruit.

Case No.	Year	Age/Sex	Signs and symptoms	Location of lesions*	Herbal medicines**	Dosing period (years)	Treatment	Reference No.
1	2008	68/F	Diarrhea, melena	C-D	<u>Kamishoyosan</u>	10	Subtotal colectomy	65
2	2009	30s/M	No symptoms	C-T	<u>Seijobofuto</u>	≥10	Conservative	77
3	2009	61/F	Abdominal pain, vomiting	C-T	<u>Kamishoyosan</u>	10	Right hemicolectomy	80
4	2009	72/M	Fecal occult blood	C-T	<u>Orengedokuto, Goreito</u>	10	Conservative	80
5	2010	58/M	Fecal occult blood	C-A	<u>Orengedokuto</u>	17	Conservative	88
6	2010	69/F	Lower left abdominal pain, diarrhea	C-A	<u>Gorinsan</u>	13	Conservative	88
7	2010	53/F	Lower right abdominal pain	C-T	<u>Kamishoyosan, Jumihaidokuto</u>	19	Conservative	88
8	2010	48/F	Fecal occult blood	C-A	<u>Kamishoyosan, Anchusan</u>	18	Right hemicolectomy	88
9	2011	50s/M	No symptoms	A-T	<u>Inchinkoto, Shosaikoto</u>	20	Conservative	96
10	2011	70s/F	Abdominal pain, vomiting	C-D	<u>Kamishoyosan</u>	long-term	Subtotal colectomy	97
11	2011	77/F	Abdominal fullness, anorexia	C-A	<u>Orengedokuto</u>	20	Conservative	98
12	2012	86/F	Diarrhea, melena, abdominal pain	C-D	<u>Shin'iseihaito</u>	7	Conservative	102
13	2012	31/F	Lower right abdominal pain	I-A	<u>Kamishoyosan, Hangekobokuto, Yokuininto</u>	5	Conservative	103
14	2012	59/F	Lower right abdominal pain	I-T	<u>Shin'iseihaito</u>	17	Conservative	104
15	2012	57/M	Loss of appetite, fatigue	A-D	<u>Orengedokuto, Bofutsushosan</u>	≥10	Subtotal colectomy	105
16	2012	64/F	Hematochezia	C-A	<u>Orengedokuto</u>	several years	Right hemicolectomy	108
17	2012	79/F	Abdominal pain, diarrhea	A-T	<u>Kamishoyosan</u>	-	-	109
18	2012	55/F	Abdominal pain, nausea, vomiting	A-T	<u>Shin'iseihaito</u>	17	Right hemicolectomy	6
19	2012	59/F	Abdominal pain, diarrhea	A-T	<u>Kamishoyosan</u>	19	Right hemicolectomy	6
20	2012	64/M	Fecal occult blood	A-T	<u>Orengedokuto</u>	10	Conservative	6
21	2012	72/F	Fecal occult blood	A	<u>Kamishoyosan</u>	4	Right hemicolectomy	6
22	2013	81/F	Abdominal pain, diarrhea	C-T	<u>Kamishoyosan, Rikkunshito</u>	-	Right hemicolectomy	114
23	2013	82/M	Right side abdominal pain	A	<u>Inchinkoto</u>	11	Conservative	115
24	2013	63/F	Abdominal fullness	C-S	<u>Orengedokuto</u>	25	Subtotal colectomy	116
25	2013	78/F	Melena	A-T	<u>Kamishoyosan</u>	≥12	Conservative	117
26	2014	65/F	Abdominal pain, vomiting	C-T	<u>Kamishoyosan, Shishihakuhito</u>	-	Conservative	119
27	2014	37/M	Abdominal pain, vomiting	C-R	<u>Orengedokuto, Saikokaryukotsuboreito</u>	7	Total colectomy	120
28	2014	58/M	No symptoms	A-T	<u>Orengedokuto</u>	40	Conservative	120
29	2014	73/M	No symptoms	A-T	<u>Shin'iseihaito</u>	20	Conservative	120

\*I: ileum; C: cecum; A: ascending colon; T: transverse colon; D: descending colon; S: sigmoid colon; R: rectum. \*\*Herbal medicines containing gardenia fruit are underlined.

Table 1. Summary of reported cases of mesenteric phlebosclerosis caused by herbal medicines containing gardenia fruit (continued).

Case No.	Year	Age/Sex	Signs and symptoms	Location of lesions*	Herbal medicines**	Dosing period (years)	Treatment	Reference No.
30	2014	71/F	Loose stool	C-T	<u>Kamishoyosan</u>	10	Conservative	120
31	2014	57/F	Abdominal pain	C-T	<u>Kamishoyosan</u>	-	Conservative	120
32	2014	66/M	Abdominal pain, hematochezia	A-T	<u>Orengedokuto</u>	10	Conservative	120
33	2014	48/F	Abdominal pain, vomiting	C-R	<u>Orengedokuto</u>	20	Subtotal colectomy	121
34	2014	65/F	Abdominal pain	C-A	<u>Kamishoyosan</u>	15	Conservative	121
35	2014	81/F	Abnormalities in medical examination	A	<u>Kamishoyosan</u> , <u>Goshajinkigan</u>	-	Right hemicolectomy	123
36	2014	50s/F	Abdominal pain, nausea, vomiting	C-T	<u>Shishihakuhito</u>	≥10	Subtotal colectomy	124
37	2014	65/F	Right side abdominal pain	C-A	<u>Kamishoyosan</u> , <u>Hochuekkito</u> , <u>Boiogito</u>	15	Conservative	127
38	2014	63/F	No symptoms	C-T	<u>Kamishoyosan</u>	12	Conservative	127
39	2014	65/F	Lower right abdominal pain	C-T	<u>Orengedokuto</u> , <u>Keishibukuryogan</u>	5	Conservative	128
40	2014	81/F	Lower abdominal pain, constipation	C-D	<u>Kamishoyosan</u> , <u>Tokakujokito</u>	15	Subtotal colectomy	129
41	2014	73/M	Abdominal pain, fever, diarrhea	A-T	<u>Orengedokuto</u> , <u>Ryokeijutsukanto</u> , <u>Tokito</u>	several years	Conservative	131
42	2014	53/F	Severe diarrhea	C-D	Crude drug containing gardenia fruit	13	Conservative	135
43	2015	75/F	Abdominal pain, fever	A-D	<u>Kamishoyosan</u>	2	Subtotal colectomy	137
44	2015	40/F	Abnormal bowel movements, fecal occult blood	C-S	<u>Orengedokuto</u> , <u>Ryutanshakanto</u>	9	Conservative	138
45	2015	40s/M	Abdominal pain, vomiting	A-T	<u>Shishihakuhito</u>	20	Partial colectomy	139
46	2015	77/F	Black stool	C-A	<u>Kamishoyosan</u> , <u>Ryokeijutsukanto</u>	24	Conservative	140
47	2015	78/F	Abdominal pain, vomiting	C-S	<u>Orengedokuto</u>	-	Subtotal colectomy	141
48	2015	67/M	Abdominal pain, vomiting	C-T	OTC drug containing gardenia fruit	≥20	Subtotal colectomy	142
49	2015	37/M	Abdominal pain, vomiting	C-D	Crude drug containing gardenia fruit	10	Right hemicolectomy	143
50	2015	57/M	Abdominal distension, hematochezia, vomiting	I-S	Crude drug containing gardenia fruit	10	-	144
51	2016	69/M	Vomiting	A-D	<u>Orengedokuto</u> , <u>Kanzoto</u>	≥30	Subtotal colectomy	147
52	2016	53/F	Fatigue, diarrhea, nausea	C-T	<u>Orengedokuto</u>	10	Conservative	148
53	2016	52/F	Repeated abdominal pain, vomiting	C-D	<u>Kamishoyosan</u> , <u>Keishibukuryogan</u>	10	Conservative	149
54	2016	70/M	Abdominal pain	I-T	<u>Kamishoyosan</u>	8	Right hemicolectomy	150
55	2016	65/F	No symptoms	C-T	Crude drug containing gardenia fruit	9.4	Conservative	150
56	2016	39/F	Right abdominal pain	A	<u>Shishihakuhito</u>	4	Right hemicolectomy	151
57	2016	76/M	No symptoms	C-T	<u>Orengedokuto</u>	14.1	-	153
58	2016	76/M	No symptoms	C-T	<u>Orengedokuto</u> , <u>Ryutanshakanto</u>	15.9	-	153
59	2016	70/M	Ileus	C-T	<u>Orengedokuto</u> , <u>Kamishoyosan</u> , <u>Ryutanshakanto</u> , <u>Seihaito</u>	11.9	-	153

\*I: ileum; C: cecum; A: ascending colon; T: transverse colon; D: descending colon; S: sigmoid colon; R: rectum. \*\*Herbal medicines containing gardenia fruit are underlined.

Table 1. Summary of reported cases of mesenteric phleboclerosis caused by herbal medicines containing gardenia fruit (continued).

Case No.	Year	Age/Sex	Signs and symptoms	Location of lesions*	Herbal medicines**	Dosing period (years)	Treatment	Reference No.
60	2016	49/F	No symptoms	C-A	<u>Unseini</u> , <u>Kamishoyosan</u> , <u>Keigairengyoto</u> , <u>Orengedokuto</u>	12.2	-	153
61	2016	75/M	Abdominal pain, constipation	C-T	<u>Unseini</u>	6.8	-	153
62	2016	58/F	No symptoms	C-A	<u>Bofutsushosan</u> , <u>Unseini</u> , <u>Keigairengyoto</u> , <u>Orengedokuto</u>	13.5	-	153
63	2016	68/M	No symptoms	C-T	<u>Unseini</u>	12.2	-	153
64	2016	58/F	No symptoms	C-T	<u>Kamishoyosan</u> , <u>Kamikihito</u> , <u>Orengedokuto</u> , <u>Shin'iseihaito</u>	4	-	153
65	2016	64/F	No symptoms	C-T	<u>Kamishoyosan</u>	11.4	-	153
66	2016	67/F	No symptoms	C-T	<u>Orengedokuto</u>	9.4	-	153
67	2016	87/F	Abdominal pain, abdominal distension	C-T	<u>Orengedokuto</u>	40	Right hemicolectomy	154
68	2017	77/F	Fecal occult blood	C-D	<u>Shin'iseihaito</u>	7	Right hemicolectomy	155
69	2017	63/M	No symptoms	A-D	<u>Inchinkoto</u>	6	Conservative	157
70	2017	69/F	Fecal occult blood	C-D	<u>Kamishoyosan</u>	25	Right hemicolectomy	158
71	2017	60/F	Abdominal pain, abdominal distension, vomiting	I-T	<u>Crude drug containing gardenia fruit</u>	-	Conservative	159
72	2017	43/F	Lower right abdominal pain	C-D	<u>Orengedokuto</u> , <u>Saikoseikansan</u> , <u>Unseini</u>	9	Conservative	160
73	2017	75/F	Lower right abdominal pain	I-T	<u>Shin'iseihaito</u>	-	Subtotal colectomy	162
74	2017	50s/F	Abdominal pain, vomiting	C-T	<u>Kamishoyosan</u> , <u>Hangeshashinto</u>	-	Conservative	163
75	2017	63/F	Fecal occult blood	C-D	<u>Kamishoyosan</u>	≥18	Total colectomy	164
76	2018	63/F	Fecal occult blood	A	<u>Kamishoyosan</u> , <u>Kamikihito</u>	≥10	Right hemicolectomy	165
77	2018	77/F	Melena, abdominal pain, anemia	A	<u>Kamishoyosan</u>	32	Right hemicolectomy	165
78	2018	60/F	Abdominal pain, constipation	C-D	<u>Crude drug containing gardenia fruit</u>	≥8	Conservative	166
79	2018	68/F	Right abdominal pain	C-A	<u>Kamikihito</u>	≥20	Right hemicolectomy	169
80	2019	74/M	No symptoms	I-T	<u>Bofutsushosan</u>	≥3	Right hemicolectomy	171
81	2019	60/F	Abdominal pain, loose stool	C-S	<u>Crude drug containing gardenia fruit</u>	20-30	Conservative	172
82	2019	68/F	Postprandial abdominal pain	C-S	<u>Kamishoyosan</u>	≥20	Subtotal colectomy	174
83	2019	42/F	Upper abdominal pain	A-T	<u>Orengedokuto</u>	20	Right hemicolectomy	175
84	2020	64/M	Abdominal pain, diarrhea, fever	A-T	<u>Medical liquor made from gardenia fruit</u>	10	Conservative	176

\*I: ileum; C: cecum; A: ascending colon; T: transverse colon; D: descending colon; S: sigmoid colon; R: rectum. \*\*Herbal medicines containing gardenia fruit are underlined.

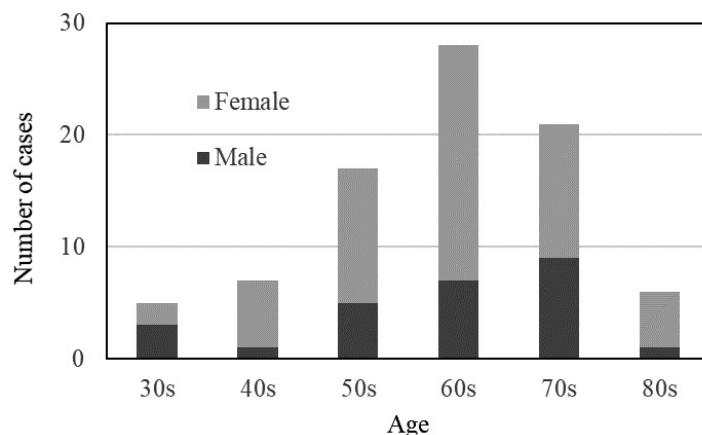


Fig. 2. Number of cases by age and sex

Table 2. Sites affected by mesenteric phlebosclerosis (n=84)

Site	Number of cases (%)
Ileum	7 (8.3)
Cecum	61 (72.6)
Ascending colon	84 (100)
Transverse colon	66 (78.6)
Descending colon	24 (28.6)
Sigmoid colon	8 (9.5)
Rectum	2 (2.4)

Table 3. Number of cases by herbal medicine containing gardenia fruit

Herbal medicine containing gardenia fruit	Number of cases
Kamishoyosan	33
Orengedokuto	27
Shin'iseihaito	7
Unsein	5
Shishihakuhto	4
Bofutsushosan	3
Inchinkoto	3
Kamikihito	3
Ryutanshakanto	3
keigairengyoto	2
Gorinsan	1
Saikoseikansan	1
Seihaito	1
Seijobofuto	1
Crude drug containing gardenia fruit	7
Medical liquor made from gardenia fruit	1
OTC drug containing gardenia fruit	1

OTC, over-the-counter

サンシシ含有製剤服用 84 症例の発症年齢は平均 63.5 歳 (31~87 歳) で, 性別は男性が 26 件, 女性が 58 件と女性に多かった. 年代別では 60 歳代が最も多く 28 件 (男性 7 件, 女性 21 件), 以下 70 歳代の 21 件 (男性 9 件, 女性 12 件), 50 歳代の 17 件 (男性 5 件, 女性 12 件) と続いた (Fig. 2).

また, 外国人症例は中国人 2 件,<sup>135,176)</sup> 台湾人 2 件,<sup>166,172)</sup> 韓国人 1 件<sup>144)</sup> のみで, 残りの 79 件は日本人症例であった.

84 症例中自覚症状がみられたものは 60 件 (71.4%), 自覚症状がなかったものは 24 件 (28.6%) であった. 自覚症状としては腹痛 (44 件), 悪心嘔吐 (16 件), 下痢 (10 件) などが多く, その他に便秘, 腹部膨満, 食欲不振などが挙げられていた.

84 症例の病変部位分布を集計したものを Table 2 に示す. 上行結腸にはすべての症例で病変が認められた. ついで横行結腸 78.6%, 盲腸 72.6% と右側結腸を中心に病変の広がりが見られ, 上行結腸から直腸にかけて頻度は減少していた.

84 症例の治療の内訳は, 手術が 35 件, 漢方薬中止・経過観察を含む保存的治療が 37 件, 不明 12 件であった. 手術の内訳は, 右半結腸切除 19 件, 結腸全摘 13 件, 結腸部分切除 2 件, 結腸部分切除 1 件であった. また, 予後の記載のあった 57 件のうち 51 件が軽快した症例であった. 不変 (4 件)<sup>77,88,96)</sup> の症例は元々自覚症状がないものや, 軽度であったものが該当した. 悪化 (1 件)<sup>88)</sup> は, 初診時には漢方薬が原因であることが分かかっておらず服薬が継続されたもので, 死亡 (1 件)<sup>137)</sup> に関しては最終的に他の疾患が原因であった.

漢方製剤別症例数を Table 3 に示す. 加味逍遙散

服用症例が33件と最も多く、以下黄連解毒湯27件、辛夷清肺湯7件、温清飲5件であった。サンシシ含有漢方製剤服用症例のうち、発症までの服用期間の記載があった症例を服用期間で累積した結果をFig. 2に示す。発症までの服用期間は2年から40年（中央値12年）であり、服用期間が5年以上の症例は全体の93.1%、10年以上の症例は全体の77.8%であった。

## 考 察

虚血性大腸病変である「腸間膜静脈硬化症」は、炎症性疾患として「静脈硬化性腸炎」や「静脈硬化性大腸炎」などとも呼称される。今回、データベース検索に加え引用文献のハンドサーチを併用することにより、別の疾患名で記載されている論文を含めた170報の症例報告論文を収集することができた。

論文内容を経時的に見ていくと、当初は静脈硬化症を主因としたまれな虚血性腸病変経験したとする1例報告が中心であった。その原因についてはそれら症例の患者背景から、遺伝的要因<sup>14)</sup>や既往疾患の関与として自己免疫性疾患、<sup>22)</sup>肝疾患、<sup>3,11)</sup>高血圧、<sup>15,24,32)</sup>腸管内圧の亢進、<sup>20)</sup>動脈硬化症、<sup>2,32)</sup>血液凝固能亢進、<sup>12)</sup>糖尿病、<sup>3,24)</sup>高脂血症、<sup>3)</sup>ベーチェット病<sup>27)</sup>などが挙げられていた。船越ら<sup>58)</sup>は2007年に会議録を含む文献報告72症例を検討し、静脈硬化が生じる原因としては、日本人での報告が多いため人種差、遺伝的要因が背景にある可能性や、基礎疾患に肝疾患が多い点、自己免疫性疾患の頻度が高いことから免疫学的な関与等を指摘している。さらに2009年の吉永らの会議録を含む139症例についての検討結果<sup>70)</sup>では、経口的に摂取され大腸より特異的に吸収される漢方薬を含めた何かしらのtoxic agentによる暴露が原因であり、肝機能障害などの門脈への血流が滞りやすい疾患が合併していることが多いことを報告している。その後、漢方薬の関与を主題とした症例報告<sup>6,88,102-104,115,119-121,127,132,137-139,142,144,159,164)</sup>が増加し、共通生薬としてサンシシが着目されるようになった。2013年に内藤は254報の症例報告を分析し、服用していた漢方製剤名が判明している31症例中28症例はサンシシ含有漢方薬を服用していることを報告している。<sup>4)</sup> 今回の検討では、服用漢方製剤名が明らかである症例のうちサンシシ含有製剤服用

歴のないMP症例は、52歳から十全大補湯、大建中湯、大黃牡丹皮湯を内服している64歳女性の1例<sup>105)</sup>のみであった。しかしこの症例には、7歳時より漢方を内服しているとの記述があり、以前にサンシシ含有製剤の服用があった可能性は否定できない。一方、漢方薬の服用歴がない旨が記載されている症例報告<sup>58,99,105,122,125,126,156,170)</sup>もあった。これらの症例で服薬歴の聴取がもれなくできているのか疑問ではあるが、サンシシの摂取のみですべてのMP症例を説明することはできず、さらなる症例の蓄積が必要である。

サンシシ含有漢方製剤服用84症例の分析結果では、男女比は約1:2と女性に多く、60歳代を中心に高齢者に多かった(Fig. 1)。女性は更年期障害の治療のため加味逍遙散を長期服用することが多く、発症リスクが高いと考えられる。サンシシの服用が明らかな最年少症例は31歳女性で、アトピー性皮膚炎の治療で5年間加味逍遙散を服用していた。<sup>103)</sup> 一方、最年長症例は87歳女性で黄連解毒湯を40年間にわたり服用していた。<sup>154)</sup> 後者は服用期間が最長の症例でもある。

他のアジアの国々でも漢方薬が使用されているにもかかわらず、報告症例は日本人の割合が90%を超えていた。国別の発症率は不明だが、人口比や漢方薬の使用状況を考えると、日本人の発症率が高いことが推察される。この理由のひとつとして腸内細菌叢の違いが挙げられている。<sup>163)</sup> ゲニポシドを加水分解するβグルコシダーゼを持つ腸内細菌はBifidobacterium属である。このBifidobacterium属は日本人の腸内細菌叢には多く存在するが、中国人の腸内細菌叢にはほとんど含まれていないという報告がある。<sup>177)</sup> このことは、MP発症の人種差が腸内細菌叢の人種差に起因する可能性を示すものである。同様に、日本人間の病状の個人差も腸内細菌叢の違いを反映している可能性がある。

MPは自覚症状なしに慢性的に病変が進行するため、早期発見の難しい疾患である。今回、84症例の約3割が診断時自覚症状のない症例であったが、これらは、便潜血陽性の精査目的で発見されたものや他疾患の検査の際に偶然発見されたものであった。そのため、患者自身に腹痛、下痢、腹部膨満など副作用症状の出現をモニタリングしてもらい、出現の際は副作用か否かの同定を早期に行うことが必要となる。MPの特徴に結腸粘膜の暗紫色、青銅色などへの色調変化がある。<sup>4)</sup> この色調変

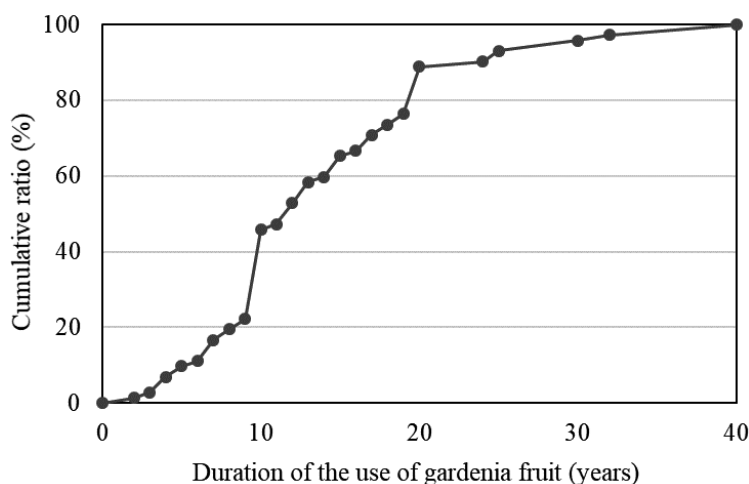


Fig. 3. Cumulative ratio of onset of mesenteric phlebosclerosis by duration of gardenia fruit use. (n=72)

Table 4. Cumulative dose of gardenia fruit

Case No. in Table 1	Cumulative dose (g)
54	8,119
55	5,379
57	15,792
58	14,683
59	8,119
60	7,972
61	6,579
62	6,449
63	6,372
64	5,588
65	5,408
66	5,379
69	6,069
72	6,731

化は、ゲニポシドが下部消化管内でゲニピンとなり、アミノ酸と反応して生じた青色色素が結腸内壁に沈着することが原因であるが、この青色沈着が眼瞼周囲に認められたことから診断に至った例<sup>148)</sup>があり、皮膚への青色色素の沈着の観察も副作用モニタリングの一つとして有用と考えられる。

症状は慢性の経過をとり、治療としては漢方薬を中止し経過観察となることが多いが、急性増悪するケースもあり消化管穿孔で手術を施行された症例<sup>137)</sup>が報告されている。通常手術例は20%程度であるが、<sup>1)</sup> 今回の症例報告の集計では手術と保存的治療がほぼ同数であった。これは、症例報告される症例は重症例や特殊な症例が多く、最終的

に手術が適応になるケースが多くなるためと思われる。実際、腹腔鏡下手術を施行した点を主題とした症例報告<sup>65,80,114,116,123,141,143,147)</sup>や結腸癌を合併している点を主題とした症例報告<sup>105,155,171)</sup>などが見られた。逆に、進行症例でも漢方薬服用中止のみで改善したとの報告<sup>138)</sup>もあった。

サンシシ含有漢方製剤服用によるMP症例の特徴として、発症までの服用期間が長期であるという点も挙げられる。今回の検討でも発症患者の93%が5年以上の服用歴を有していた (Fig. 3)。Nagataらは、サンシシを服用している患者52名を対象にサンシシの合計使用量を算出したところ、MPを発症した10名はいずれも5,000gを超えており、発症しなかった残り42名はいずれも5,000gを下回っていたことを報告している。<sup>153)</sup> サンシシ累積使用量を算出している他の報告<sup>150,157,160)</sup>でも、MP発症者は5,000g以上のサンシシを摂取していた (Table 4)。したがって、累積摂取量5,000gがMP発症のひとつの目安となり、超えた場合は無症状でも内視鏡検査を実施するべきと考える。

今回、MPに関する170報の症例報告論文からサンシシ含有漢方製剤服用歴を有する84症例を抽出し、サンシシの副作用としてのMPの病像を概観した。その結果、MPはサンシシの慢性中毒症状と捉えることができ、累積摂取量の把握が重要と思われた。そのためには、サンシシ含有の一般用医薬品、健康食品の使用歴の聴取を含めた薬歴管理の必要があり、今後これに薬剤師が積極的に関わっていく必要があると考える。しかし、サンシシの長期服用によりMPが発症する可能性がある



ことを知っていた薬剤師は21.4%であったとのアンケート調査が報告されており,<sup>178)</sup> まずは薬剤師へ本副作用を周知させることが必要である。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## REFERENCES

- 1) 柏木和弘, 福原佳代子, 細江直樹, 三好潤, 大野恵子, 金井隆典, 岩男泰, *消内視鏡*, **31**, 939-944 (2019).
- 2) 小山登, 小山洋, 花鳥得三, 本間光雄, 松原長樹, 藤崎順子, 下田忠和, *胃と腸*, **26**, 455-460 (1991).
- 3) 岩下明德, 竹村聡, 山田豊, 長谷川修三, 八尾隆史, 宇都宮尚, 平川克哉, 黒岩重和, 村山寛, 飯田三雄, 八尾恒良, *胃と腸*, **28**, 927-941 (1993).
- 4) 内藤裕史, *日医雑誌*, **142**, 585-591 (2013).
- 5) 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*, **351**, 10-13 (2018).
- 6) Hiramatsu K., Sakata H., Horita Y., Orita N., Kida A., Mizukami A., Miyazawa M., Hirai S., Shimatani A., Matsuda K., Matsuda M., Ogino H., Fujinaga H., Terada I., Shimizu K., Uchiyama A., Ishizawa S., Abo H., Demachi H., Noda Y., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **36**, 575-586 (2012).
- 7) Akao T., Kobashi K., Aburada M., *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 1573-1576 (1994).
- 8) Kang MJ., Khanal T., Kim HG., Lee DH., Yeo HK., Lee YS., Ahn YT., Kim DH., Jeong HG., Jeong TC., *Arch. Pharm. Res.*, **35**, 733-738 (2012).
- 9) 津谷喜一郎, 佐竹元吉, 鳥居塚和生, 引網宏彰, 山田和男, *日伝統獣医学会誌*, **19**, 21-30 (2012).
- 10) 大橋一雅, 出月康夫, 奥山正治, 今井龍雄, *日臨外医学会誌*, **53**, 1660-1664 (1992).
- 11) 帆足俊男, 前田和弘, 松井敏幸, 八尾恒良, 二見喜太郎, 有馬純孝, 岩下明德, 中武幸一, *胃と腸*, **28**, 967-973 (1993).
- 12) Ikehata A., Hiwatashi N., Kawarada H., Yamazaki H., Ito K., Kinouchi Y., Kimura M., Noguchi M., Maekawa H., Suzuki H., Shimada T., Yamagata J., Toyota T., *Dig. Endosc.*, **6**, 355-364 (1994).
- 13) 松井謙明, 中村昌太郎, 恒吉正澄, *病院病理*, **13**, 6 (1995).
- 14) 津田政広, 窪田伸三, 中村哲也, 坂口一彦, 魚川裕加, 犬島浩一, 福井広一, 三浦正樹, 小出亮, 由宇芳才, 奥村修一, 藤盛孝博, 前田盛, 入江一彦, *胃と腸*, **30**, 709-714 (1995).
- 15) 前川武男, 矢吹清隆, 佐藤浩一, 岡原由明, 稲吉達矢, 松本道男, 篠原温子, 千葉百子, 稲葉裕, *胃と腸*, **31**, 1287-1292 (1996).
- 16) 福嶋龍二, 大川清孝, 金鎬俊, 清水泰夫, 宮城邦栄, 堀哲也, 大森国雄, 波多信, 石黒信吾, 北野厚生, 鈴木典子, 中村志郎, 松本誉之, 荒川哲男, 小林絢三, *Gastroenterol. Endosc.*, **39**, 960-966 (1997).
- 17) Maruyama Y., Watanabe F., Kanaoka S., Kanamaru H., Yoshino G., Koda K., Hanai H., Kaneko E., Kinou I., *Endoscopy*, **29**, 334 (1997).
- 18) 山本淳也, 八尾恒良, 八尾建史, 帆足俊男, 高木靖寛, 小野広幸, *胃と腸*, **33**, 207-211 (1998).
- 19) 岡崎誠, 宮本敦史, 村井紳浩, 藤尾誓, 工藤剛史, 興梠隆, *手術*, **52**, 1271-1276 (1998).
- 20) Arimura Y., Kondoh Y., Kurokawa S., Azuma N., Sekiya M., Nakagawa N., Endo T., Satoh M., Imai K., *Am. J. Gastroenterol.*, **93**, 2290-2292 (1998).
- 21) 安田有利, 石塚大輔, 堀高史朗, 井上利生, 金田繁樹, 清水慎介, 清水麻子, 田口夕美子, 宮岡正明, 齊藤利彦, *Prog. Dig. Endosc.*, **54**, 73-76 (1999).
- 22) Kitamura T., Kubo M., Nakanishi T., Fushimi H., Yoshikawa K., Taenaka N., Furukawa T., Tsujimura T., Kameyama M., *Intern. Med.*, **38**, 416-421 (1999).
- 23) 大川智久, 井隼考司, 小林恭一郎, 小川敏英, *臨放*, **44**, 1069-1072 (1999).
- 24) 清水健吾, 西村善也, 道田知樹, 池田昌弘, *日大腸検会誌*, **17**, 192-195 (2000).
- 25) Yao T., Iwashita A., Hoashi T., Matsui T., Sakurai T., Arima S., Ono H., Schlemper RJ., *Radiology*, **214**, 188-192 (2000).
- 26) Yoshinaga S., Harada N., Araki Y., Kubo H., Nawata H., Hotokezaka M., Nishi H., Chijiwa Y., Nagase S., *Gastrointest. Endosc.*, **53**, 107-111 (2001).
- 27) 西上隆之, 大江正行, 高梨忠朗, 沖村明, 山田章彦, 中正恵二, 植松邦夫, *診断病理*, **18**, 291-293 (2001).
- 28) 植田健治, 阿部公紀, 杉本勝俊, 片上利生, 日高道生, 武田一弥, 杉木修治, 高瀬雅久, 白鳥泰正, 宮岡正明, 森安史典, *Prog. Dig. Endosc.*, **61**, 112-113 (2002).

- 29) 山田六平, 山本裕司, 佐藤 勉, 森永聡一郎, 野口芳一, 吉田 悟, 松本昭彦, 鈴木亮一, 大越隆文, *外科*, **64**, 465-468 (2002).
- 30) Ying KS., Hung JC., Chan LP., Wu SH., Chang TY., Lee CH., *Chin. J. Radiol.*, **27**, 129-134 (2002).
- 31) Oshitani N., Matsumura Y., Kono M., Tamori A., Higuchi K., Matsumoto T., Seki S., Arakawa T., *Dig. Dis. Sci.*, **47**, 2711-2714 (2002).
- 32) 檜垣浩一, 自見厚郎, 谷村 晃, 古川信房, 黒田久志, 中村康寛, *診断病理*, **20**, 59-62 (2003).
- 33) 川端英博, 高瀬郁夫, 村田陽稔, 渡辺卓也, 味岡洋一, 渡辺英伸, *胃と腸*, **38**, 1468-1476 (2003).
- 34) Iwashita A., Yao T., Schlemper RJ., Kuwano Y., Yao T., Iida M., Matsumoto T., Kikuchi M., *Dis. Colon Rectum*, **46**, 209-220 (2003).
- 35) Kimura Y., Kashima K., Daa T., Tou Y., Hanzawa K., Nakayama I., Yokoyama S., *Pathol. Int.*, **53**, 721-725 (2003).
- 36) 阿嶋猛嘉, 末永敏彰, 竹村嘉人, 畠山 剛, 田中友隆, 久賀祥男, 守屋 尚, 大屋敏秀, 丸橋 暉, *広医*, **57**, 132-135 (2004).
- 37) 大荷澄江, 杉谷雅彦, 高砂憲一, 栗原竜一, 川村洋, 根本則道, *診断病理*, **21**, 125-128 (2004).
- 38) 杉森聖司, 中江遵義, 加藤寛正, 生馬和樹, 熊本光孝, 中路幸之助, 谷口友志, 堀川浩司, 廣岡紀之, 清水達也, 松本隆文, *Gastroenterol. Endosc.*, **46**, 2298-2303 (2004).
- 39) 須浪 毅, 井上 透, 八代正和, 西原承浩, 小川正文, 前田 清, 中村志郎, 平川弘聖, *Gastroenterol. Endosc.*, **46**, 2403-2408 (2004).
- 40) 谷 勇人, 辻川哲也, 大西範生, 城野良三, 徳島赤十字病医誌, **9**, 50-55 (2004).
- 41) 河野正寛, 木山 智, 山口昌子, 菅 知也, 亀岡信悟, *日本大腸肛門病会誌*, **57**, 220-224 (2004).
- 42) 坂下吉弘, 橋本泰司, 上松瀬新, 高村通生, 岩子寛, 繁本憲文, *日臨外会誌*, **65**, 2967-2971 (2004).
- 43) 田村 睦, 若杉恵介, 小原啓子, 小宮 格, *同愛医誌*, **23**, 101-104 (2004).
- 44) 松岡正記, 吉田行哉, 速水陽子, 早川和雄, 遠藤寛子, 山名大吾, 弓場孝治, 猛尾弘照, *Prog. Dig. Endosc.*, **65**, 100-102 (2004).
- 45) 齊藤和子, 猿谷真也, 田中優子, 鈴木秀行, 丸橋恭子, *Prog. Dig. Endosc.*, **65**, 102-103 (2004).
- 46) Nishimura G., Nagai N., Ninomiya I., Kitagawa H., Fujimura T., Kayahara M., Ohta T., Miwa K., Nonomura A., *Dig. Endosc.*, **16**, 169-171 (2004).
- 47) Hagiwara H., Nagashima T., Andoh K., Moriya N., Nakamura N., *Eur. J. Radiol.*, **52**, 73-77 (2004).
- 48) 千葉俊美, 久多良徳彦, 池田圭政, 猪股正秋, 折居正之, 鈴木一幸, 菅井 有, 中村眞一, *消臨*, **8**, 710-713 (2005).
- 49) 金澤秀次, 松木 充, 可児弘行, 檜林 勇, 平田一郎, 立神史稔, 保本 卓, 山崎絃一, *臨放*, **50**, 300-303 (2005).
- 50) 橋本可成, 笠原 宏, 金 英植, 上野公彦, 深野茂, *Prog. Med.*, **25**, 2939-2941 (2005).
- 51) Ho TJ., Cheung CW., Wong WM., Chan FL., *J. HK Coll. Radiol.*, **8**, 53-58 (2005).
- 52) Markos V., Kelly S., Yee WC., Davis JE., Cheifetz RE., Alsheikh A., *Am. J. Roentgenol.*, **184**, 1584-1586 (2005).
- 53) Miyata T., Yamamoto H., Kita H., Yano T., Sunada K., Kuno A., Iwamoto M., Ido K., Sugano K., *J. Gastroenterol.*, **40**, 768-769 (2005).
- 54) Kusanagi M., Matsui O., Kawashima H., Gabata T., Ida M., Abo H., Isse K., *Am. J. Roentgenol.*, **185**, 441-447 (2005).
- 55) Saito Y., Taniguchi M., Tagawa K., Ibukuro K., Mori M., Emura F., *Dis. Colon Rectum*, **48**, 2347-2351 (2005).
- 56) 有元純子, 大川清孝, 追矢秀人, 池田宜史, 池田雄一郎, 大平美月, 中井隆志, 佐野弘治, 上田 涉, 川崎靖子, 青木哲哉, 木岡清英, 岡 博子, *消内視鏡*, **18**, 105-110 (2006).
- 57) 竹中春美, 船越信介, 大作昌義, 芹 澤宏, 渡辺憲明, 金子文彦, 常松 令, 熊谷直樹, 金田宗久, 首村智久, 浅沼史樹, 山田好則, 宮川 健, 折笠英, 森永正二郎, 土本寛二, *Prog. Dig. Endosc.*, **68**, 142-143 (2006).
- 58) 船越真木子, 猪熊哲朗, 真下陽子, 岡本佳子, 足立友香里, 占野尚人, 林 幹人, 井谷智尚, 三村純, *神戸病紀*, **45**, 31-41 (2007).
- 59) 大田浩平, 柳川憲一, 高畑哲也, 野田英児, 井上透, 西原承浩, 八代正和, 前田 清, 平川弘聖, *Gastroenterol. Endosc.*, **49**, 1130-1135 (2007).
- 60) Chang KM., *J. Chin. Med. Assoc.*, **70**, 227-235 (2007).
- 61) 上神慎之介, 宮本勝也, 藤本三喜夫, 山東敬弘, 中井志郎, *日臨外会誌*, **69**, 598-603 (2008).
- 62) 則武秀尚, 山田正美, 竹平安則, 影山富士人, 吉井

- 重人, 岩岡泰志, 寺井智宏, 魚谷貴洋, 渡辺晋也, *Gastroenterol. Endosc.*, **50**, 1115–1122 (2008).
- 63) 河合富貴子, 田坂めぐみ, 伊藤 崇, 伊藤栄作, 前田正人, *Gastroenterol. Endosc.*, **50**, 1123–1128 (2008).
- 64) 伊藤秀樹, 肥満智紀, 小西尚巳, 重盛千香, 木下恒材, 池田哲也, 本泉 誠, *三重医*, **51**, 9–13 (2008).
- 65) 渡邊卓哉, 石樽 清, 藤岡 憲, 堀場隆雄, 平井敦, 伊藤洋一, *日消外会誌*, **41**, 1729–1734 (2008).
- 66) Tsai CC., Chou JW., Chiang IP., Lai HC., Peng CY., *Intern. Med.*, **47**, 183–184 (2008).
- 67) Tamamoto F., Ishizaki H., Maehara T., *Radiat. Med.*, **26**, 164–167 (2008).
- 68) Jan YT., Yang FS., *J. Am. Coll. Surg.*, **207**, 785 (2008).
- 69) Yoshikawa K., Okahisa T., Kaji M., Kurita N., Nishioka M., Ikegami T., Sano T., Inoi J., Takayama T., Shimada M., *Surgery*, **145**, 682–684 (2008).
- 70) 吉永繁高, 中村和彦, 原田直彦, 八尾隆史, *胃と腸*, **44**, 163–169 (2009).
- 71) 平田一郎, *胃と腸*, **44**, 170–181 (2009).
- 72) 横山 薫, 小林清典, 迎 美幸, 竹内 瞳, 春木聡美, 佐田美和, 西元寺克禮, 三上哲夫, 岡安 勲, 三富弘之, *胃と腸*, **44**, 182–190 (2009).
- 73) 上田 涉, 大川清孝, 佐野弘治, 有本雄貴, 田中敏宏, 小谷晃平, 松井佐織, 斯波将次, 根引浩子, 中井隆志, 川崎靖子, 木岡清英, 久保勇紀, 井上健, 青木哲哉, *胃と腸*, **44**, 206–213 (2009).
- 74) 西村綾子, 益澤尚子, 西村 健, 中瀬浩二郎, 趙榮濟, 岸本光夫, *胃と腸*, **44**, 214–220 (2009).
- 75) 太田敦子, 岩下明德, 池田圭祐, 原岡誠司, 田邊寛, 大重要人, 西俣伸亮, 頼岡 誠, 青山祐二郎, 今村達也, *胃と腸*, **44**, 227–232 (2009).
- 76) 小林 隆, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 奥嶋一武, 三好広尚, 渡邊真也, 内藤岳人, 木村行雄, 磯部 祥, 友松雄一郎, 中井喜貴, *胃と腸*, **44**, 233–237 (2009).
- 77) 斉藤裕輔, 垂石正樹, 富永素矢, 小澤賢一郎, 鈴木聡, 助川隆士, 小泉一也, 菊地陽子, 千葉 篤, 高田明夫, *胃と腸*, **44**, 238–247 (2009).
- 78) 吉田正樹, *胃と腸*, **44**, 248–257 (2009).
- 79) 清水香代子, 清水誠治, 古賀秀樹, 石田英和, 南竜城, 三原美香, 福田 亘, 本庶 元, 光本保英, 森 敬弘, 富岡秀夫, *胃と腸*, **44**, 259–266 (2009).
- 80) 山中直樹, 的場直行, 横畑和紀, 野口浩司, 亀岡宣久, *日臨外会誌*, **70**, 3151–3155 (2009).
- 81) 秋山 隆, 濱崎周次, 伊禮 功, 西村広健, 定平吉都, 筒井英明, 藤田 穰, 春間 賢, 西下千春, *川崎医会誌*, **35**, 171–178 (2009).
- 82) 五味達哉, 長基雅司, 長谷川誠, 村田 望, 加藤麻子, 國弘敏之, 甲田英一, *綜合臨牀*, **58**, 355–359 (2009).
- 83) 戸枝路子, 波田野徹, 熊木大輔, 渡辺庄治, 佐藤知巳, 富所 隆, 吉川 明, 五十嵐俊彦, *ENDOSC. FORUM for digest. dis.*, **25**, 62–68 (2009).
- 84) Miyazaki M., Nakamura S., Matsumoto T., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **7**, 32–33 (2009).
- 85) Kang HY., Noh R., Kim SM., Shin HD., Yun SY., Song IH., *J. Korean Med. Sci.*, **24**, 1195–1199 (2009).
- 86) Yu CJ., Wang HH., Chou JW., Lai HC., Huang WH., Peng CY., Cheng KS., Chen YF., *Int. J. Colorectal Dis.*, **24**, 1241–1242 (2009).
- 87) 永吉盛司, 高江洲享, 長壽悦子, 上江洲徹, 下地光好, 赤崎 満, 喜友名正也, *日臨外会誌*, **71**, 833–838 (2010).
- 88) 吉井新二, 塚越洋元, 久須美貴哉, 鈴木康弘, *日本大腸肛門病会誌*, **63**, 389–395 (2010).
- 89) 和田剛幸, 神徳純一, 柴多三省, 林 浩二, 高橋総司, *手術*, **64**, 1349–1352 (2010).
- 90) 中山伸一, 小島一人, 阿曾和哲, 野崎治重, *日消外会誌*, **43**, 736–740 (2010).
- 91) Oshima A., Ito S., Abe Y., Uchiyama T., Iida H., Endo H., Hosono K., Sakamoto Y., Fujita K., Yoneda M., Takahashi H., Koide T., Tokoro C., Goto A., Inamori M., Kobayashi N., Kubota K., Saito S., Nakajima A., *Endoscopy*, **42**, 156–157 (2010).
- 92) Chen MT., Yu SL., Yang TH., *Chang Gung Med. J.*, **33**, 581–585 (2010).
- 93) Kato T., Miyazaki K., Nakamura T., Tan KY., Chiba T., Konishi F., *Colorectal Dis.*, **12**, 149–151 (2010).
- 94) 三上達也, 田中正則, *クリニシアン*, **58**, 77–80 (2011).
- 95) 鎌野俊彰, 長坂光夫, 藤田浩史, 平田一郎, *臨消内科*, **26**, 487–490 (2011).
- 96) 吉村徹郎, 花畑憲洋, 福田眞作, *臨消内科*, **26**, 729–732 (2011).
- 97) 橋向成典, 松原友紀, 本田伸行, 越村みちよ, 佐藤まり恵, *Mod. Physician*, **31**, 1033–1036 (2011).
- 98) 久賀祥男, 岡信秀治, 北村正輔, 藤野初江, 吉福良公, 中村有希, 守屋 尚, 大屋敏秀, 西田俊博, *綜*

- 合臨床, **60**, 2352-2355 (2011).
- 99) 甲賀啓介, 三鬼慶太, 永田 健, 甲賀 新, 植村彰夫, 小瀬嗣子, 新崎信一郎, 西田 勉, 飯島英樹, 辻井正彦, *Gastroenterol. Endosc.*, **53**, 3548-3554 (2011).
- 100) 山奥公一郎, 佐伯博行, 片山雄介, 菅沼伸康, 樋口晃生, 藤澤 順, 松川博史, 湯川寛夫, 利野靖, 益田宗孝他, *日外科系連会誌*, **36**, 1020-1026 (2011).
- 101) 前川 透, 島田隆男, *Gastroenterol. Endosc.*, **53**, 2036-2037 (2011).
- 102) 矢吹 拓, 加藤信彦, 上原慶太, 中山成一, *Prog. Dig. Endosc.*, **80**, 132-133 (2012).
- 103) 小寺隆元, 上尾哲也, 石田哲也, 永松秀康, 高橋健, 占部正喜, 成田竜一, 向井 亮, 米増博俊, 若杉健三, *Gastroenterol. Endosc.*, **54**, 455-459 (2012).
- 104) 野村浩介, 菊池大輔, 飯塚敏郎, 山田晃弘, 古畑司, 土門 薫, 山下 聡, 中村仁紀, 松井 啓, 三谷年史, 小川 修, 布袋屋修, 貝瀬 満, *日消誌*, **109**, 1567-1574 (2012).
- 105) 小森孝通, 加藤 文, 蝶野晃弘, 吉田恭太郎, *日本大腸肛門病会誌*, **65**, 124-129 (2012).
- 106) 水内祐介, 植木 隆, 真鍋達也, 平橋美奈子, 宮崎正史, 中村昌太郎, 松本主之, 田中雅夫, *日本大腸肛門病会誌*, **65**, 369-375 (2012).
- 107) 大須賀達也, 松本尊彰, 太田和寛, 小川浩史, 北見元哉, 品川秋秀, 石村恵美, 志柿泰弘, 中島英信, 中田秀史, 角田 力, 岩井泰博, 松森良信, *Gastroenterol. Endosc.*, **54**, 1844-1852 (2012).
- 108) 笹木有佑, 高野真寿, 谷野美智枝, 露口雅子, 長佐古友和, 川村直之, 工藤峰生, 土橋誠一郎, 飯田潤一, *Gastroenterol. Endosc.*, **54**, 2039-2045 (2012).
- 109) 北口一也, 山田泰司, 久保田和郎, 櫻庭光夫, 寺門洋平, 長川達哉, 市原 真, *日消画像診断情報研会誌*, **26**, 93-95 (2012).
- 110) 鷺尾真理愛, 福永正氣, 永仮邦彦, 勝野剛太郎, 橋爪 茜, 山本聖一郎, *日臨外会誌*, **73**, 80-86 (2012).
- 111) Siao D., Thoeni R., Grenert JP., Day LW., *Am. J. Gastroenterol.*, **107**, 1759-1760 (2012).
- 112) Wang HH., Wu YC., Liu CH., Chen YL., Huang GS., Chang WC., *J. Gastrointest. Liver Dis.*, **21**, 344 (2012).
- 113) 鯉沼広治, 堀江久永, 清水徹一郎, 熊野秀俊, 宮倉安幸, 安田是和, *日内視鏡外会誌*, **18**, 73-78 (2013).
- 114) 深堀道子, 原田 浩, 下山 潔, 熊切 寛, 深野史靖, 鈴木紳一郎, *外科*, **75**, 423-427 (2013).
- 115) 伊東俊夫, 梅木健介, 三村文利, *兵庫医師会医誌*, **56**, 9-13 (2013).
- 116) 福島正之, 鈴木雅行, 伊藤清高, 川村武史, 矢野智之, *日臨外会誌*, **74**, 2792-2795 (2013).
- 117) 岡野継彦, 落合 仁, 横島孝雄, 葛西敏史, *岩手病医会誌*, **53**, 105-109 (2013).
- 118) Hu P., Deng L., *Abdom. Imaging*, **38**, 1220-1224 (2013).
- 119) 國枝佳祐, 西家章弘, 高山 峻, 向井里英子, 山田展久, 沖田美香, 磯崎 豊, 長尾泰考, 小山田裕一, 榎 泰之, 川端健二, *松仁会医誌*, **53**, 31-37 (2014).
- 120) 大津健聖, 松井敏幸, 西村 拓, 平井郁仁, 池田圭祐, 岩下明德, 頼岡 誠, 畠山定宗, 帆足俊男, 古賀有希, 櫻井俊弘, 宮岡正喜, *日消誌*, **111**, 61-68 (2014).
- 121) 大木宇希, 杉谷一宏, 吉田 裕, 高橋 泰, *日臨外会誌*, **75**, 1202-1207 (2014).
- 122) 三浦洋輔, 小川勝洋, *日本大腸肛門病会誌*, **67**, 341-346 (2014).
- 123) 山地康太郎, 隅 健次, 田中聡也, 佐藤清治, 明石道昭, 森 大輔, *臨外*, **69**, 1003-1007 (2014).
- 124) 大江倫太郎, 樺澤崇允, 須藤 文, 梁 秀蘭, 加藤智也, 刑部光正, 大竹浩也, 八木 周, 村山最二郎, 山川光徳, *診断病理*, **31**, 223-228 (2014).
- 125) 辻 剛俊, 小松眞史, 提嶋眞人, 吉田達哉, 津田聡子, 石井 元, 大野秀雄, 中根邦夫, *胃と腸*, **49**, 1534-1541 (2014).
- 126) 佐藤博紀, 大村泰之, 河合 央, 西 英行, *日消外会誌*, **47**, 608-615 (2014).
- 127) 長末智寛, 蔵原晃一, 八板弘樹, 大城由美, 河内修司, 森下寿文, 久能宜昭, 阿部洋文, 原田 英, 岩崎一秀, *松山赤十字病医誌*, **39**, 27-32 (2014).
- 128) 佐々木翔一, 鴨志田敏郎, 綿引隆久, 竹内千尋, 遠藤壯登, 大河原悠, 大河原敦, 柿木信重, 平井信二, 岡 裕爾, 谷中昭典, *日立医会誌*, **53**, 31-35 (2014).
- 129) Konishi H., Hoshino M., Akimoto S., Suzuki H., Matsuda M., Yanaga K., *Jikeikai Med. J.*, **61**, 35-42 (2014).
- 130) Shibata H., Nishikawa J., Sakaida I., *Dig. Endosc.*, **26**,

- 604–605 (2014).
- 131) Hozumi H., Hokari R., Shimizu M., Maruta K., Narimatsu K., Sato H., Sato S., Ueda T., Higashiyama M., Watanabe C., Komoto S., Tomita K., Kawaguchi A., Nagao S., Miura S., *Dig. Endosc.*, **26**, 594–598 (2014).
- 132) Guo F., Zhou YF., Zhang F., Yuan F., Yuan YZ., Yao WY., *World J. Gastroenterol.*, **20**, 5561–5566 (2014).
- 133) Fang YL., Hsu H., Chou YH., Wu CC., Chou YY., *Exp. Ther. Med.*, **7**, 583–586 (2014).
- 134) Choi JM., Lee KN., Kim HS., Lee SK., Lee JG., Lee SW., Lee OY., Choi HS., *Korean J. Gastroenterol.*, **63**, 183–186 (2014).
- 135) Hirasaki S., Matsumura K., *Intern. Med.*, **53**, 1709–1710 (2014).
- 136) Chang YY., Lin HH., Lin CC., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **12**, 81–82 (2014).
- 137) 中鉢誠司, *日臨外会誌*, **76**, 1196–1200 (2015).
- 138) 三輪 亘, 平塚 卓, 神谷雄介, 東海林英典, 丁守哲, 大楽勝了, 白石史典, 藤本武利, 佐藤 健, 加藤 洋, *Gastroenterol. Endosc.*, **57**, 1278–1283 (2015).
- 139) 武田昂樹, 中川 朋, 山田晃正, 小西 健, 奥山正樹, 西寫準一, *日臨外会誌*, **76**, 1314–1319 (2015).
- 140) 遠藤 翔, 栗原直人, 佐々木康裕, 松田英士, 森一世, 高木めぐみ, 市原明子, 松浦芳文, 井上聡, 柳川達生, 飯田修平, *Prog. Dig. Endosc.*, **86**, 186–187 (2015).
- 141) 平野利典, 坂下吉弘, 横山雄二郎, 小林弘典, 岡田健司郎, 宮本勝也, *日内視鏡外会誌*, **20**, 627–633 (2015).
- 142) 井川 理, 藤堂桃子, 小川聡一郎, 山条純基, 松本順久, 近藤 裕, 西村幸寿, 中村吉隆, 阿辻清人, 山口明浩, 柿原直樹, 藤井宏二, 谷口弘毅, 桂奏, *京都第二赤十字病医誌*, **36**, 75–82 (2015).
- 143) 大草幹大, 進士誠一, 菅 隼人, 山田岳史, 小泉岐博, 山岸杏彌, 町田 幹, 内田英二, *日腹部救急医会誌*, **35**, 951–954 (2015).
- 144) Lee SM., Seo JW., *Jpn. J. Radiol.*, **33**, 663–667 (2015).
- 145) Park JK., Sung YH., Cho SY., Oh CY., An SH., *Clin. Endosc.*, **48**, 447–451 (2015).
- 146) Pan X., Wang C., *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, **39**, 651–652 (2015).
- 147) 樅山将士, 山岸 茂, 高橋直行, 佐藤 涉, 松尾憲一, 仲野 明, *横浜医*, **67**, 17–21 (2016).
- 148) 渡邊善一郎, 小田切理純, 中田 薫, 土地邦彦, 矢内 淳, 山田創吾, 菅原 健, *山梨医*, **43**, 158–160 (2016).
- 149) 中沢和之, 新垣直樹, 前北隆雄, 榎本祥太郎, 森良幸, 太田有紀, 文野真樹, 一瀬雅夫, *Gastroenterol. Endosc.*, **58**, 2169–2175 (2016).
- 150) 渡辺哲郎, 永田 豊, 福田秀彦, 長坂和彦, *日東洋医誌*, **67**, 230–243 (2016).
- 151) Kayano H., Nomura E., Hiraiwa S., Kuramoto T., Yatabe K., Machida T., Tajiri T., Mukai M., Makuuchi H., *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, **41**, 70–75 (2016).
- 152) Nagata Y., Watanabe T., Nagasaka K., Yamada M., Saito M., Yazaki T., Komatsu K., Sano M., Asano K., Ando C., Taniuchi N., *Intern. Med.*, **55**, 573–581 (2016).
- 153) Nagata Y., Watanabe T., Nagasaka K., Yamada M., Murai M., Takeuchi S., Murase M., Yazaki T., Murase T., Komatsu K., Kaizuka M., Sano M., Asano K., Ando C., Taniuchi N., *BMC Complement. Altern. Med.*, **16**, 207 (2016).
- 154) Hoshino N., Hasegawa S., Hida K., Kawada K., Sakai Y., *Int. J. Surg. Case Rep.*, **24**, 191–194 (2016).
- 155) 柿本忠俊, 竹尾幸子, 三浦 修, *日外科系連会誌*, **42**, 274–278 (2017).
- 156) 金子直征, 鈴木秀幸, *日外科系連会誌*, **42**, 711–716 (2017).
- 157) 萬谷直樹, 南 康平, 山本昇進, 木村容子, 伊藤隆, *超音波医*, **44**, 179–184 (2017).
- 158) 森山友章, 清水 実, 藤川智章, 加藤浩平, 長主直子, *Prog. Dig. Endosc.*, **90**, 118–119 (2017).
- 159) 渋谷剛一, 角田晃久, 小野修一, 三浦弘行, 対馬史泰, 掛端伸也, 藤田大真, 藤田 環, *臨放*, **62**, 771–775 (2017).
- 160) 森裕紀子, 小田口浩, 花輪壽彦, *漢方の臨*, **64**, 661–667 (2017).
- 161) 池田敦史, 小野寺建介, 堂垣美樹, 菅もも子, 畑中宏史, 田中秀憲, 脇 信也, 中村 晃, 木崎智彦, 岸本光夫, *三田市民病誌*, **28**, 23–30 (2017).
- 162) 小山太一, *日腹部救急医会誌*, **37**, 789–792 (2017).
- 163) 鈴木茉理奈, 田中一光, 平田 甫, 鈴木和治, 大野正芳, 工藤大樹, 畑中一映, 山本義也, 成瀬宏

- 仁, 下山則彦, *函館医誌*, **41**, 51–54 (2017).
- 164) Minami K., Fujiie M., Fushimi F., Taguchi K., Nobutoh Y., Yoshida D., Ota M., Ikebe M., Morita M., Toh Y., *Int. Cancer Conf. J.*, **6**, 70–75 (2017).
- 165) Ichimata S., Aoyagi D., Kobayashi M., Sugihara T., Nishio A., Maruyama M., Shiozawa S., *Pathol. Int.*, **68**, 139–141 (2018).
- 166) Yeh HJ., Lin PY., Kao WY., Kun CH., Chang CC., *Turk J. Gastroenterol.*, **29**, 140–142 (2018).
- 167) Klein S., Buchner D., Chang DH., Büttner R., Drebber U., Fries JWU., *Case Rep. Gastroenterol.*, **12**, 137–142 (2018).
- 168) Takemura T., Kataoka Y., Iki R., Nishioka Y., Matsubara N., Kanagaki M., Yasumizu Y., *Case Rep. Gastroenterol.*, **12**, 182–188 (2018).
- 169) Yoshida T., Homma S., Ohno Y., Ichikawa N., Kawamura H., Sato R., Ohta T., Imamoto T., Matsuno Y., Taketomi A., *Am. Surg.*, **84**, 544–546 (2018).
- 170) 榎殿公誉, 久保義郎, 水尾哲也, 久保田享, 榎殿佳子, 池田 純, 榎殿 敦, *広島医*, **72**, 13–17 (2019).
- 171) 谷河 篤, 藤田紗季, 大塚英男, 小坂 至, 宅間邦雄, 森田泰弘, *日消誌*, **116**, 592–596 (2019).
- 172) Mathew RP., Girgis S., Wells M., Low G., *J. Clin. Imaging Sci.*, **9**, 18 (2019).
- 173) Asayama N., Ogawa Y., Nagata S., *Dig. Endosc.*, **31**, 211 (2019).
- 174) Takahashi J., Miyakura Y., Maemoto R., Takayama N., Fukuda R., Tamaki S., Ishikawa H., Tsujinaka S., Lefor AK., Rikiyama T., *Asian J. Endosc. Surg.*, **13**, 223–226 (2019).
- 175) Fujieda Y., Maeda H., Kawanishi Y., Tokimaru T., Kuwahara M., Akimori T., Kamioka N., Hanazaki K., *Ann. Cancer Res. Ther.*, **27**, 12–14 (2019).
- 176) Hu YB., Hu ML., Ding J., Wang QY., Yang XY., *World J. Clin. Cases*, **8**, 798–805 (2020).
- 177) 須田 互, 西嶋 傑, 服部正平, *The Lipid*, **27**, 132–138 (2016).
- 178) 小山俊平, 永田 豊, 長坂和彦, *漢方と最新治療*, **28**, 106–111 (2019).