

論 文 内 容 要 旨

題目 Daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, promotes colonic transit by inducing a propulsive movement pattern

(日本の伝統的な漢方薬である大建中湯は推進性の運動パターンを誘導することにより結腸輸送を促進する)

著者 Kunitsugu Kubota, Akihito Mase, Hiroaki Matsushima, Naoki Fujitsuka, Masahiro Yamamoto, Yuji Morine, Akinobu Taketomi, Toru Kono, Mitsuo Shimada

令和元年 10 月 14 日発行 Neurogastroenterology & Motility
第 31 巻第 11 号 e13689 (全 9 ページ) に発表済
オンライン発表 令和元年 8 月 2 日

内容要旨

日本の伝統的な漢方薬である大建中湯 (Daikenchuto: DKT) は効能・効果が「腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの」とあり便秘や術後麻痺性イレウス (Postoperative ileus: POI) の治療などに用いられている。DKT にはプラセボ対照ランダム化比較試験 (RCT) において POI 状態からの早期離脱効果や健常人を対象とした RCT において上行結腸輸送能の亢進作用が報告されている。しかしながら DKT の薬理学的作用の詳細なメカニズムについては不明な点が多い。本研究の目的はラットから摘出した結腸標本を用いてその運動パターンや輸送能に対する DKT の作用を明らかにすることとした。

今回、一晚絶食したラットより摘出した結腸全体標本または近位結腸標本をクレブス液中に固定し、管腔内には口側より saline (0.15 mL/sec) を持続注入し、肛門側排出口より 4 cm 水柱の負荷をかけることにより自発的な腸管運動を発生させた。結腸運動の評価は、ビデオ映像から抽出した腸管画像より腸管径を基にした時空マップ (DMap) の解析、近位結腸標本の肛門側管腔内圧の測定、および結腸全体標本の管腔内を樹脂製ビーズが通過する時間を計測することにより行った。

得られた結果は以下の如くである。

様式 (8)

1. 結腸全体標本を用いたビデオ映像および腸管径を基にした時空マップ (DMap) の観察から、近位部で平滑筋表面を波状に伝播する運動である ripple、近位部と遠位部中間付近から肛門側へ向けて収縮が移動する運動 (short-extent anal propagating contraction)、近位部口側から遠位部肛門側へ向けて持続性に収縮が伝播していく運動 (large-extent anal propagating contraction: LAPC) が観察された。
2. この標本のクレブス液中 (漿膜側) に DKT 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を投与したところ、LAPC の発生頻度が上昇した。また近位結腸標本への DKT 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の投与では誘導された伝播性収縮に伴い、管腔内圧が上昇した。
3. この伝播性収縮は神経遮断薬である tetrodotoxin 0.3 $\mu\text{mol}/\text{L}$ によって消失した。これによりラット結腸標本において DKT で誘導される伝播性収縮は蠕動性であることが示された。また DKT 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の投与により誘導される結腸全体標本の蠕動収縮に伴い輸送能が亢進した。
4. この輸送能亢進作用は蠕動収縮を誘導させるムスカリン受容体アゴニストである bethanechol 6 $\mu\text{mol}/\text{L}$ および DKT の活性成分である hydroxy- α -sanshool 3 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の投与によっても同様に観察された。

したがって、DKT はラット結腸において内在性神経の活性化を介した蠕動収縮を誘導することによって結腸輸送能を亢進させている可能性がある。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1493 号	氏名	久保田 訓世
審査委員	主査 高山 哲治 副査 石澤 啓介 副査 池田 康将		

題目 Daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, promotes colonic transit by inducing a propulsive movement pattern

(日本の伝統的な漢方薬である大建中湯は推進性の運動パターンを誘導することにより結腸輸送を促進する)

著者 Kunitsugu Kubota, Akihito Mase, Hiroaki Matsushima, Naoki Fujitsuka, Masahiro Yamamoto, Yuji Morine, Akinobu Taketomi, Toru Kono, Mitsuo Shimada

令和元年 10 月 14 日発行 Neurogastroenterology & Motility
第 31 巻第 11 号 e13689 に発表済

(主任教授 島田 光生)

要旨 漢方薬である大建中湯 (Daikenchuto: DKT) は便秘や術後麻痺性イレウスの治療などに用いられている。DKT にはプラセボ対照ランダム化比較試験において術後麻痺性イレウス状態からの早期離脱効果や、健常人を対象とした試験において上行結腸輸送能の亢進作用が報告されている。しかしながら DKT の薬理学的作用の詳細なメカニズムについては不明な点が多い。

申請者らは、結腸の運動パターンや輸送能に対する DKT の作用を明らかにするために、ラットより摘出した結腸標本をクレブス液中に固定し管腔内には口側より生理食塩水を持続注入し自発的な腸管運動を発生させ、ビデオ映像から抽出した腸管画像による時空マップ解析、管腔内圧の測定、および結腸全体標本の管腔内を樹脂製ビーズが通過する時間の計測により結腸運動の評価を行い、DKT や薬剤の効果を検討した。

得られた結果は以下の如くである。

1. 結腸近位部で平滑筋表面を波状に伝播する運動である ripple、近位部と遠位部中間付近から肛門側へ向けて収縮が移動する運動(short-extent anal propagating contraction)、近位部口側から遠位部肛門側へ向けて持続性に収縮が伝播していく運動 (large-extent anal propagating contraction: LAPC)が観察された。
2. クレブス液中（漿膜側）への DKT の投与によって、LAPC の発生頻度が上昇した。また近位結腸標本への DKT の投与では誘導された伝播性収縮に伴い管腔内圧が上昇した。
3. 伝播性収縮は神経遮断薬である tetrodotoxin によって消失した。このことでラット結腸標本において DKT で誘導される伝播性収縮は蠕動性であることが示された。
4. DKT の投与により誘導される結腸全体標本の蠕動収縮に伴い輸送能が亢進した。この輸送能亢進作用は蠕動収縮を誘導させるムスカリン受容体アゴニストである bethanechol および DKT の活性成分である hydroxy- α -sanshool の投与によっても同様に観察された。

したがって、DKT はラット結腸において内在性神経の活性化を介した蠕動収縮を誘導することによって結腸輸送能を亢進させている可能性がある。本研究は、漢方薬 DKT の新たな作用機序を明らかにしておりその臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。