

# 腹部外科手術周術期における大建中湯の効果

申請代表者	山本 寛	滋賀医科大学外科学講座	講師
所外共同研究者	山口 剛	滋賀医科大学外科学講座	助教
所外共同研究者	貝田佐知子	滋賀医科大学外科学講座	特任助教
所外共同研究者	古川 顕	首都大学東京健康福祉学部放射線学科	教授
所内共同研究者	門脇 真	消化管生理学分野	教授
所内共同研究者	林 周作	消化管生理学分野	助教

## 【報告セミナー要旨】

### 【背景】

腹部外科手術周術期におけるTJ-100の効果に関して、まずはコントロールとして健常人に対して、TJ-100投与による腸管運動、血中エンドトキシン値、血中アディポネクチン値への影響を調べた。これまでの動物実験から、腹部外科手術後に投与したTJ-100は腸管運動亢進作用、抗炎症作用、抗癒着作用等を発揮すると考えられている。しかし、実際に臨床で得られた大建中湯の消化器症状改善効果の科学的エビデンスやそのメカニズムの解明は未だ十分ではない。TJ-100のヒトの腸管運動に対する効果の解明が十分でない最も大きな原因は、ヒトでは身体的負担が少なく（非侵襲・無被爆）正確に腸管運動を解析することが困難であったからである。今回用いたcine MRIによる新しい非侵襲的な腸管運動の解析は世界初の取り組みであり、既にWorld Congress of International Federation for The Surgery Of Obesity & Metabolic Disorders (2013)において、肥満外科手術症例を対象とした臨床研究での有用性を報告し、既に論文としても発表している（Trung VN, Yamamoto H et al. PLoS One 2013）。

### 【結果】

cine MRI解析法により、TJ-100投与により回腸の収縮回数を有意に増加することがわかった。この結果より、これまで動物実験でしか確認されていなかった大建中湯による腸管運動亢進効果を、非侵襲的な腸管運動解析法を用いてヒトで明らかにすることができた。次に、様々な炎症性サイトカインの上流にあると考えられる血中の微量エンドトキシン量をTJ-100投与前後で測定したところ、有意差はないものの対照群(n=8)では投与前後で $3.3 \pm 5.3$  pg/mlから $4.6 \pm 9.0$ pg/mlへと増加し、TJ-100投与群(n=7)では $8.7 \pm 8.9$  pg/mlから $3.9 \pm 5.6$  pg/mlへと減少する傾向があった。本結果のメカニズムに関しては、さらなる検討が必要であるが、TJ-100による上記のような腸管運動亢進作用と共に臨床的に極めて興味深い。抗炎症作用として我々が仮説をたてたアディポネクチンの関与に関しては、予想に反した結果であった。すなわち、血中アディポネクチン値の変化は、TJ-100非投与群(n=8)は投与前後で各々 $11.4 \pm 2.6$ ,  $11.6 \pm 6.8$ pg/ml、投与群(n=7)では各々 $10.1 \pm 3.5$ ,  $9.9 \pm 6.9$  pg/mlといずれの群でも投与前後に変化を認めなかった。

### 【結語】

健常人において、cine MRIによりTJ-100により腸管運動の亢進作用が明らかになった。また、血中微量エンドトキシンは、TJ-100投与により低下した。

### 【展望】

今後腹部外科手術後の患者を対象に、cine MRIにより術後の腸管麻痺に対するTJ-100の腸管運動亢進作用を明らかにし、抗炎症作用を微量エンドトキシンと炎症性サイトカイン（TNF $\alpha$ ,IL-6）、アディポネクチンでモニターし、TJ-100による抗炎症作用のメカニズムを解明する。

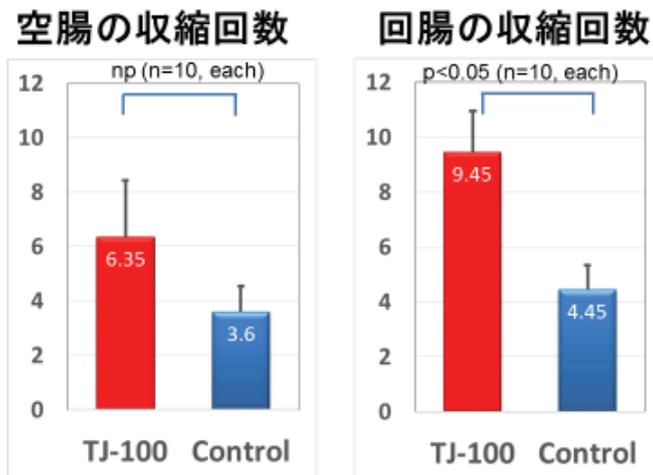
## ■背景・目的

大建中湯は、術後の腹部症状を改善するため、臨床で多くの患者に用いられている。これまでの動物実験から、腹部外科手術後に投与した大建中湯(TJ-100)は腸管運動亢進作用、抗炎症作用、抗癒着作用等を発揮すると考えられている。しかし、実際に臨床で得られたTJ-100の消化器症状改善効果の科学的エビデンスやそのメカニズムの解明は未だ十分ではない。TJ-100のヒトの腸管運動に対する効果の解明が十分ではない最も大きな原因は、ヒトでは身体的負担が少なく(非侵襲・無被爆)正確に腸管運動を解析することが不可能であったからである。cine MRIを用いた新しい非侵襲的な腸管運動解析法(PLOS one. 2013)で検討することにより、腹部外科手術周術期におけるTJ-100の効果を解明することとした。特に我々は、TJ-100の抗炎症作用に注目し、大建中湯の構成生薬である乾姜の主要成分6-ギンゲロールやTRPV1リガンドであるカプサイシンがマウス培養前駆脂肪細胞3T3-L1やヒト前駆脂肪細胞でメタボリック・シンドロームのマスター分子であるアディポネクチンの産生を亢進させること、また我々の報告したアディポネクチンがin vitroでグラム陰性桿菌の菌体成分であるエンドトキシン(LPS)の作用を抑制すること(J Surg Res 2006)、血中アディポネクチンが腹部外科手術後に低下し、その術前後比が術後感染症を予測する新たなバイオマーカーとなりえること(PLOS one 2013)から、TJ-100による抗炎症作用を血中アディポネクチンおよび炎症性サイトカイン(TNF $\alpha$ ,IL-6)さらに微量エンドトキシン(Shock 2013)でモニターし、腸管運動促進効果を cine MRIを用いた新しい非侵襲的な腸管運動解析法(PLOS one 2013)で検討することにより、腹部外科手術周術期におけるTJ-100の効果を解明すること目的とする。

## ■結果・考察

今回、まずはコントロールとして健常人に対して、TJ-100投与による腸管運動、血中エンドトキシン値、血中アディポネクチン値への影響を調べた。cine MRI解析法を用いた結果、TJ-100の投与は図(1)のように回腸の収縮回数を有意に増加した。この結果より、これまで動物実験でしか確認されていなかったTJ-100による腸管運動亢進効果を、精度の高い非侵襲的な腸管運動解析法を用いてヒトで明らかにすることが出来た。本研究結果は、第24回外科漢方研究会(2014.11.21)で発表した。

### cineMRIによる健常人でのTJ-100の腸管運動に対する効果



次に、様々な炎症性サイトカインの上流にあると考えられる血中の微量エンドトキシン量をTJ-100投与前後で測定したところ、有意差はないものの対照群(n=8)では投与前後で3.3 pg/mlから4.6pg/mlへと増加し、TJ-100投与群(n=7)では8.7 pg/mlから3.9 pg/mlへと減少する傾向があった。この結果は、TJ-100によるエンドトキシンの中和作用を含めた抗炎症作用によるものか、TJ-100によるアドレノメデュリンを介した腸間膜血流の増加によるもの

か、あるいはそのほかのメカニズムが関与しているのか、さらなる検討が必要であるが、TJ-100による上記のような腸管運動亢進作用と共に極めて興味深い。抗炎症作用として我々が仮説をたてたアディポネクチンの関与に関しては、予想に反した結果であった。すなわち、血中アディポネクチン値の変化は、TJ-100非投与群 (n=8)は投与前後で各々 11.4および11.6 pg/ml、投与群 (n=7)では各々10.1および9.9 pg/mlといずれの群でも投与前後に変化を認めなかった。今回は健常人を対象とした検討であるため、術後とは結果が異なる可能性が高いものと考えられる。実際前述のように、我々はこれまでに、腹部外科手術後に血中アディポネクチンが低下すること、またその低下の程度が高ければ高いほど、術後感染症を起こしやすいことを報告しており (PLOS one 2013)、血中アディポネクチンが低下した術後の状態をベースラインとする方が、TJ-100による血中アディポネクチンの上昇を捉えやすいのかもしれない。

## ■結論

今回、健常人においてTJ-100による腸管運動亢進効果を cineMRIにより証明した。また、TJ-100投与により、血中の微量エンドトキシン量が減少する傾向を認めた。今後、腹部外科手術患者におけるTJ-100の効果とその機序を解明していきたい。