

腹部外科手術周術期における大建中湯の効果

－大建中湯のメタボリックエンドトキセミアに対する新規治療薬としての可能性－

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	小幡 徹	滋賀医科大学外科学講座	特任准教授
所外共同研究者	古川 顕	首都大学東京健康福祉学部	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】

平成26年度の研究で、健常人における大建中湯の腸管運動の亢進作用を cine MRI により明らかにした。また大建中湯投与により、血中微量エンドトキシンは低下した。

さらに、我々は最近、網羅的全遺伝子発現解析により、炎症関連大腸発がんモデルの大腸においてアディポネクチン mRNA の発現が低下し、大建中湯の投与により上昇する知見を得ている。これまで、アディポネクチン欠損マウスでは発癌物質の投与による大腸での腫瘍発生の亢進 (*Gastroenterology* 2011)、炎症関連大腸発がんモデルにおける腫瘍形成の増加 (*Biochim Biophys Acta* 2012) が報告され、アディポネクチンは腫瘍形成に対し抑制的に働くと考えられる。

この結果を受け、今年度は、腹部の一般外科手術後ではなく、高度肥満症に対する肥満外科手術(腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 Laparoscopic Sleeve gastrectomy; LSG)の術前後に腸管運動の解析と T-RFLP を用いた腸内細菌叢の解析を行った。高度肥満症は、糖尿病を含むメタボリック症候群を合併することが多いが、LSG を含む肥満外科手術により、本来の目的である減量効果のみならず、急速かつ劇的にメタボを改善することが知られている。一方、腸内細菌由来の菌体成分(エンドトキシン)がメタボの病態形成に関わるとするメタボリックエンドトキセミアという概念が、近年提唱されている。最近の LSG 例に対しては、微量エンドトキシンも測定可能であったため、合わせて報告する。

【結果】

LSG 後、糖尿病を含むメタボは、急激かつ劇的に改善した。LSG 術後腸管運動は亢進し、腸内細菌は変化した。すなわち、バクテロイデスが増加しクロストリジウムが減少した。

さらに、少数例ではあるが、LSG 後血中エンドトキシン値は低下した。

【結語】

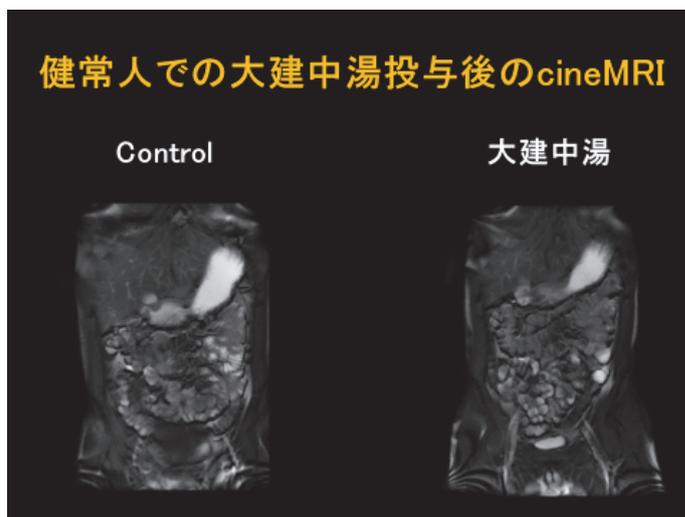
LSG により、腸管運動は亢進し、血中エンドトキシン値は低下し、腸内細菌叢が変化し、糖尿病が改善した。

また健常人において、大建中湯投与により、腸管運動の亢進と血中エンドトキシン値の低下を認めたことから、LSG 後に大建中湯を投与することにより、LSG と大建中湯の併用療法がメタボリックエンドトキセミアの新しい有用な治療法となり得る可能性が示唆され、今後、この治療法の確立を目指す。

■背景・目的

腹部外科手術後に投与した大建中湯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。

平成26年度の研究で、健常人における大建中湯の腸管運動の亢進作用を新しい非侵襲的解析ツールである cine MRI を用いて検討した。

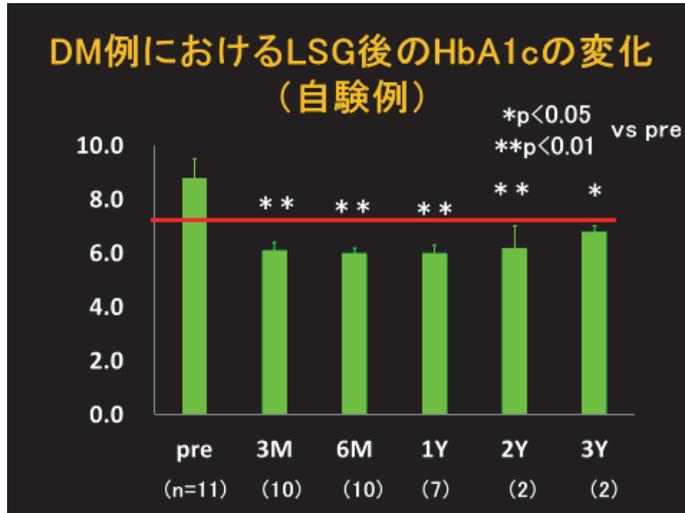


さらに、我々は最近、網羅的全遺伝子発現解析により、炎症関連大腸発がんモデルの大腸においてアディポネクチン mRNA の発現が低下し、大建中湯の投与により上昇する知見を得ている。これまで、アディポネクチン欠損マウスでは発癌物質の投与による大腸での腫瘍発生の亢進 (Gastroenterology 2011)、炎症関連大腸発がんモデルにおける腫瘍形成の増加 (Biochim Biophys Acta 2012) が報告され、アディポネクチンは腫瘍形成に対し抑制的に働くと考えられる。

この結果を受け、平成27年度は、腹部の一般外科手術後ではなく、高度肥満症に対する肥満外科手術(腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 Laparoscopic Sleeve gastrectomy; LSG)の術前後に腸管運動の解析と T-RFLP を用いた腸内細菌叢の解析を行った。高度肥満症は、糖尿病を含むメタボリック症候群を合併することが多いが、LSG を含む肥満外科手術により、本来の目的である減量効果のみならず、急速かつ劇的にメタボを改善することが知られている。最近の LSG 例に対しては、微量エンドトキシン・アディポネクチンも測定・解析した。

■結果・考察

LSG後、糖尿病を含むメタボは、急激かつ劇的に改善した。



LSG術後腸管運動は亢進し、腸内細菌は変化した。

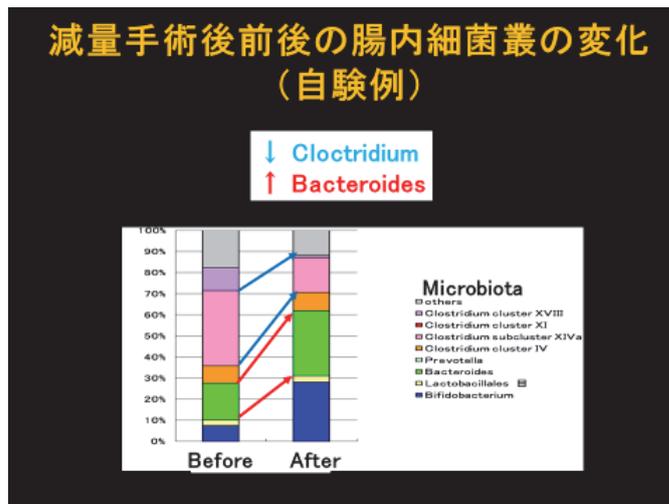


cineMRI まとめ

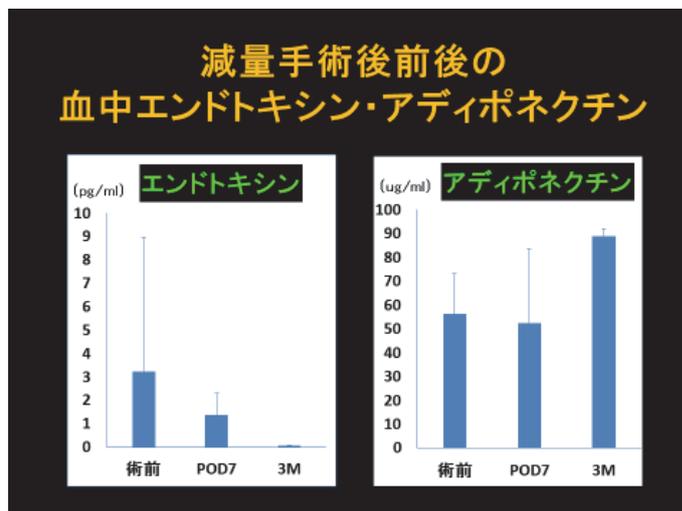
	術前		術後	
	OGTT前	OGTT後 15min	OGTT前	OGTT後 15min
intestinal motility	slow	slow	slow	accelerated

術後すべての患者で、糖負荷後15分でGLP-1の過剰分泌を認め、cine MRIにより糖負荷後15分には小腸運動の亢進と負荷した糖の下部小腸への到達を認めた。

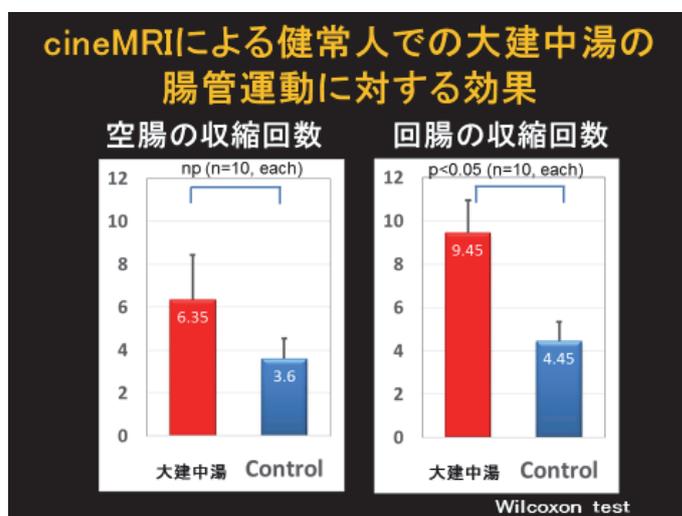
すなわち、バクテロイデスが増加しクロストリジウムが減少した。



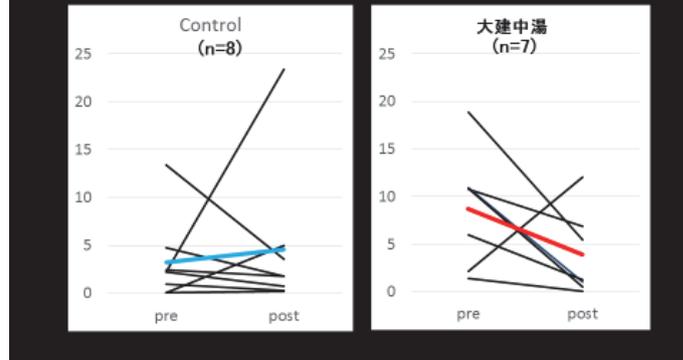
さらに、LSG後血中エンドトキシン値は低下し、アディポネクチンは上昇した。



また健常人において、大建中湯投与により、腸管運動の亢進と血中エンドトキシン値の低下を認めた。



健常人での大建中湯の 血中エンドトキシンに対する効果



■結論

LSGにより、腸管運動は亢進し、血中エンドトキシン値は低下・アディポネクチンは上昇し、腸内細菌叢が変化し、糖尿病が改善した。また健常人において、大建中湯投与により、腸管運動の亢進と血中エンドトキシン値の低下を認めたことから、LSG後に大建中湯を投与することにより、LSGと大建中湯の併用療法がメタボリックエンドトキセミアの新しい有用な治療法となり得る可能性が示唆され、今後、この治療法の確立を目指す。