

第7回日本臨床中医薬学会学術大会

プログラム・抄録集

2007年12月8日(土)

会 場 : 北里大学白金キャンパス薬学部1号館講義室

3) インドメタシン誘発小腸潰瘍における黄連解毒湯の作用

慶應義塾大学医学部漢方医学講座

渡辺 陽子、渡辺 賢治

黄連解毒湯は実熱により生じる炎症と充血を伴う諸症状、喀血、吐血、下血、脳出血などに頻用される処方である。

われわれは黄連解毒湯が NSAID 誘発小腸潰瘍のモデルである、マウスにおけるインドメタシン誘発潰瘍に対し有意に潰瘍抑制効果を示すことを発見した。本シンポジウムでは、NSAID 誘発小腸潰瘍モデルにおける黄連解毒湯の有効性、およびその作用機序について報告する。

非ステロイド系抗炎症薬(NSAID ; Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug)は副作用として胃・十二指腸潰瘍に代表される上部消化管障害をきたすことが広く知られているが、近年カプセル内視鏡等の導入に伴い、小腸においても高率に消化管粘膜障害が発生することがわかってきた。しかし NSAID 小腸潰瘍の治療指針は未だ確立されていない。

今回の研究により、黄連解毒湯がマウスにおけるインドメタシン誘発小腸潰瘍を有意に抑制し、またインドメタシン投与後の個体死を著しく抑制することがわかった。その機序として以下のことが考えられる。

①NSAID は cyclooxygenase(COX)を阻害し prostaglandinE2(PGE2)の産生を抑制するが黄連解毒湯は粘膜内 COX-2 陽性細胞を増加させ、また粘膜内 PGE2、interleukin-10(IL-10)を増加させた。黄連解毒湯はインドメタシンによる粘膜 PGE2、IL-10 の減少を抑制し小腸粘膜の恒常性を維持する方向に働いている。

②マイクロアレイ法を用いた遺伝子発現変化についての検討で、インドメタシン投与において adenosine deaminase 遺伝子の有意な発現増加を認め、黄連解毒湯投与群では同遺伝子の有意な発現低下を認めた。

adenosine deaminase は adenosine の分解酵素で、adenosine は炎症や虚血にさらされた組織において増加し組織保護的に作用することが知られている。黄連解毒湯はインドメタシン投与により炎症、虚血に陥った腸管組織において、adenosine deaminase を抑制し adenosine を増加させることにより粘膜組織を保護している可能性がある。

NSAID による胃潰瘍の副作用が問題となり COX-2 阻害薬の開発など多くの努力がなされてきた。しかし、小腸の粘膜障害はカプセル内視鏡の開発まで見逃されてきたともいえよう。小腸潰瘍は発症機序の性格上プロトンポンプ阻害薬での治療は不完全である。今回の我々の研究は、NSAID による小腸潰瘍にも黄連解毒湯が有効である可能性を示唆したものである。