

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

MMJ (2006.12) 2巻12号付録:18~19.

大建中湯による微小循環動態改善作用

河野 透

大建中湯による 微小循環動態改善作用

河野 透

旭川医科大学外科学講座・消化器病態外科学分野 助教授

大建中湯は術後の腸管運動の亢進を目的とし、消化器外科領域でもっとも多く使用される漢方薬の1つである。作用メカニズムについては腸管運動を中心に解明が進んでいるが、大建中湯のもう1つの効能である腹部の冷えに対する改善作用についてはまだ十分な研究がなされていない。そこで、われわれは腸管血流に着目し、大建中湯の腸管血流増加の作用機序についての研究を進めている。

◎大建中湯投与による ラットの血流増加

麻酔下に開腹したラットに大建中湯10mg/kg～300mg/kgを経腸投与し、腸管血流をvascular

conductance (VC：組織血流量／平均動脈血圧)を指標にし90分間連続測定し、評価した。VCは局所の微小循環をほぼ正確に評価できる血流指標であり、全身の循環動態の影響は除外されている。

その結果、コントロール群に比較して、大建中湯投与群は、いずれの濃度でも顕著なVCの上昇を示し、100mg/kgまでは濃度依存性に増加した。とくに、100mg/kg群および300mg/kg群では10mg/kg群に比較して有意に高い血流増加作用を示した(図1)。しかしながら、100mg/kg群と300mg/kg群との間に有意差を認めなかったことから、100mg/kg以上では基質飽和の状態になっ

図1 大建中湯の腸管血流への効果

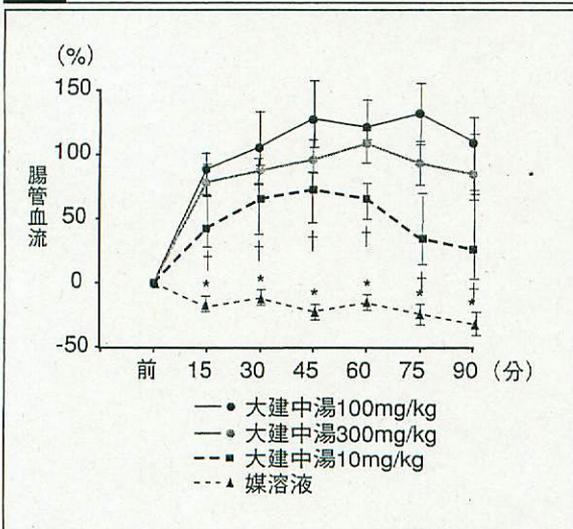
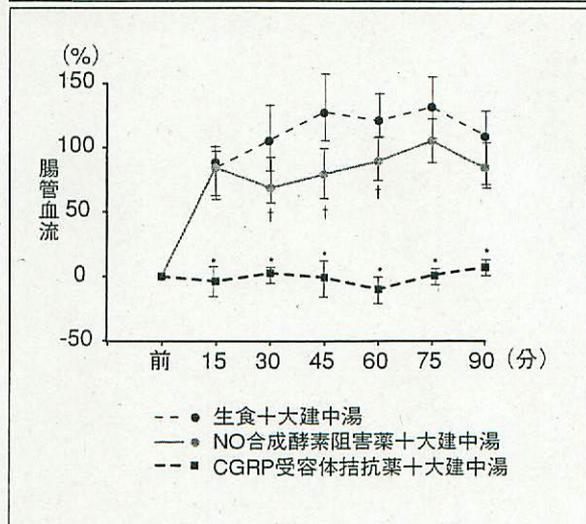


図2 大建中湯によって誘導された血流増加における各種拮抗薬の影響



ていると考えられる。

このラットを用いた実験で大建中湯の濃度による基質飽和の状態を観察したことから、腸閉塞時の臨床での投与量は7.5g分3から15g分3の妥当性を得たものと考えられる。今回の検討では大建中湯10mg/kgの投与でも最大効果は7割まで上昇しており、小児への少量投与による有用性も期待できる。

また、時間経過とともに血流増加作用が低下する傾向もみられる。この点については、大建中湯を健常な生体に投与した場合、一度上昇してもネガティブフィードバックがかかり、生体の調節機能を温存した薬剤と考えられる。

◎CGRP受容体を介した血流増加作用の可能性

われわれは、大建中湯の血流増加作用の機序について、各種神経ペプチド受容体拮抗薬およびNO合成阻害剤を用いた薬理学的手法により、それらの受容体発現をRT-PCR法で検討してきた。

その結果、大建中湯によるVC増加作用は選択的CGRP1受容体拮抗薬ではほぼ完全に抑制され(図2)、SPやVIP神経ペプチドの受容体拮抗薬ではVC増加作用は抑制されなかった。以上の検討により、大建中湯の腸管血流増加作用はCGRPおよびその受容体を介することが示唆された。

◎大建中湯はCGRP受容体を発現させるRAMP1を誘導する可能性

CGRPは calcitonin gene-related peptide の略称

でカルシトニン遺伝子関連ペプチドと呼ばれ、全身の神経終末に多く存在する分子量の小さな神経ペプチドの1つである。大建中湯投与によりCGRPおよびCGRP1受容体発現に必須の受容体修飾因子であるreceptor activity modifying protein (RAMP) 1が強発現し、カルシトニン受容体様受容体と呼ばれる calcitonin receptor-like receptor (CRLR) がCGRP1受容体に変化成熟して血流が増加したことも明らかになった(図3)。

大建中湯はRAMP1を誘導してCGRP1受容体を大量に発現させ、血流を増加させると考えられる。

図3 RAMP1の発現誘導とCGRPの受容体活性化

