原著

ラット閉塞性黄疸解除後の肝機能に及ぼす 小柴胡湯および茵陳蒿湯の影響

Effects of the Chinese Prescription “Sho-saiko-To and Inchinko-To”
on the Liver Function after Releasing of Obstructive
Jaundice on Rats

上辻 章二 山村 学 権 雅憲
奥田 益司 山道 啓吾 山本 政勝

Shoji UETSUJI Manabu YAMAMURA A Hon KWON
Yoshinori OKUDA Keigo YAMAMICHI Masakatsu YAMAMOTO

Abstract We investigated the effects of the Chinese prescription “Shosaiko-To and Inchinko-To” on the liver function after releasing of obstructive jaundice on rats.

On control group, the values of GOT, GPT, T-Bil and ALP were recovered to the values before obstructive jaundice on 14th day after releasing of obstructive jaundice.

On the other hand, on the Shosaiko-To and Inchinko-To treated group, the values of GOT, T-Bil and ALP were significantly improved on 3rd or 5th day after releasing of obstructive jaundice ($p < 0.001$, vs control).

The prescription of Shosaiko-To and Inchinko-To after releasing of obstructive jaundice indicated the prompt improvement for bile stagnation hepatitis.

要旨 正常ラットに閉塞性黄疸を作製し、胆汁うっ滞型肝障害時に閉塞を解除、解除後より小柴胡湯合茵陳蒿湯を投与し、肝機能障害改善効果について検討した。

非投与群では、GOT、GPT、T-Bil、ALP 値は、閉塞解除後徐々に改善し、2週間後にはほぼ閉塞前値に回復するのに対して、投与群では、GOT 値およびALP 値が解除3日目まで非投与群に比べ有意に改善された ($P < 0.01$ および $P < 0.001$)。T-Bil 値は解除5日目まで有意に改善された ($P < 0.001$)。

以上より、小柴胡湯合茵陳蒿湯の閉塞性黄疸解除時よりの投与は、胆汁うっ滞型肝障害に対し、速やかな改善傾向を示し有効であった。

はじめに

肝外閉塞性黄疸は、胆道、脾疾患にしばしばみられる病態であり、減黄目的に、経皮経肝胆管ド

レナージが施行される。この閉塞性黄疸時にみられる肝機能障害は、胆管ドレナージ後、徐々にではあるが改善されてくる。

今回、われわれは、ラットを用いて閉塞性黄疸

医, 関西医科大学外科, 大阪

M. D., Department of Surgery, Kansai Medical University, Osaka

図1 Effects of Shosaiko-to and Inchinko-to on GOT, GPT, Ch-E

* $p < 0.05$
** $p < 0.01$ vs control

PRE: Preobstructive Jaundice

O5: 5days after obstruction

R3: 3days after Releasing of obstruction

Exp: Experimental group

を作製し、閉塞性黄疸解除後、小柴胡湯および茵陳蒿湯エキスを原末投与による肝機能改善効果を検討し、若干の成績を得たので報告する。

材料および方法

閉塞性黄疸作製法と解除法：菅原¹⁾の方法に従って、体重 400g のダイコクネズミを用い、エーテル麻酔下に開腹。肝外胆管の肝側約 1/3 の部位で左主膵管が胆管に合流する部位より肝側で胆管前壁を切開し、外径 0.7mm のビニール管を肝側胆管に挿入した。ビニール管は挿入部直上で結紮固定し、十二指腸側胆管は結紮切離した。挿入したビニール管の他端は空腸内腔を通して腹腔外に誘導し、他端を結紮閉鎖して皮下に埋没させることにより閉塞性黄疸を作製した。

閉塞性黄疸解除には、皮下に埋没したビニール管の断端を切離し、胆汁の流出を確認後空腸内へビニール管を戻し、解除した。

小柴胡湯および茵陳蒿湯の投与：閉塞性黄疸解除後より小柴胡湯および茵陳蒿湯（小柴胡湯エキス原末および茵陳蒿湯エキス原末は、(株)ツムラよ

り提供された）を各々 200mg/ラット/日量を連日胃ゾンデを用いて、強制投与した。非投与群として蒸留水を用いた。

実験スケジュール：閉塞性黄疸作製 5 日目に閉塞を解除し、解除直後より連日小柴胡湯および茵陳蒿湯を同時投与した。

肝機能検査：胆管閉塞前、胆管閉塞 5 日目、閉塞解除 3, 5, 7, 14 日目の血清にて、GOT, GPT, Cholinesterase (ChE), Alkaline phosphatase (ALP), total bilirubine (T-Bil) を測定した。GOT, GPT は、ペーリンガー・マンハイム山之内株式会社の各測定キットを用い、ChE および ALP は、株式会社ヤトロンの測定キットを用い、T-Bil は、第 1 化学薬品株式会社の測定キットを用いて測定した。

なお、小柴胡湯および茵陳蒿湯投与群と非投与群間の有意差検定には、 χ^2 -test により 5% 以下を有意差ありと判定した。

結果

GOT 値の変動：閉塞前値は $79.5 \pm 16.9 \text{ KU/ml}$

図2 Effects of Shosaiko-to and Inchinko-to on T-Bil, ALP

* $p < 0.05$
 ** $p < 0.01$
 *** $p < 0.001$

vs control

PRE: Preobstructive Jaundice

O5: 5days after obstruction

R3: 3days after Releasing of obstruction

Exp: Experimental group

であり、閉塞5日目の値は $104 \pm 16.2 \text{ KU/ml}$ と上昇した。閉塞解除3日目の非投与群では、 $99.0 \pm 16.6 \text{ KU/ml}$ と軽度減少をみるが、投与群では、 $66.5 \pm 19.2 \text{ KU/ml}$ と有意の減少を認めた ($P < 0.01$)。閉塞解除14日目では非投与群は $77.2 \pm 13.7 \text{ KU/ml}$ と閉塞前値に戻るが、投与群は $64.0 \pm 11.6 \text{ KU/ml}$ と有意の改善をみた ($P < 0.05$) (図1)。

GPT値の変動: 閉塞前値は $20 \pm 4.1 \text{ KU/ml}$ であり、閉塞5日目の値は $24.7 \pm 3.8 \text{ KU/ml}$ であった。閉塞解除後、非投与群では3日目に、 $29 \pm 6.6 \text{ KU/ml}$ と軽度上昇するが、以後下降傾向を示し、閉塞解除14日目に $23 \pm 6.4 \text{ KU/ml}$ とほぼ閉塞前値に改善した。投与群では閉塞解除3日目より ($23.2 \pm 6.6 \text{ KU/ml}$) 14日目 ($20 \pm 3.9 \text{ KU/ml}$) にかけて徐々に下降傾向を示し閉塞前値に戻ったが、両群間に有意差は認めなかった (図1)。

ChE値の変動: 閉塞前値は $147 \pm 16.2 \text{ IU/l}$ 、閉

塞5日目の値は $144 \pm 11.1 \text{ IU/l}$ と変化なく、閉塞解除後の両群間の変動もなく有意差を認めなかった (図1)。

T-Bil値の変動: 閉塞前値は $0.55 \pm 0.35 \text{ mg/dl}$ で、閉塞5日目は $6.20 \pm 1.16 \text{ mg/dl}$ と高値を示した。閉塞解除後、非投与群では3日目の値が $5.25 \pm 0.84 \text{ mg/dl}$ に対し、投与群では $1.05 \pm 0.47 \text{ mg/dl}$ と有意に改善された ($P < 0.001$)。解除後5日目、7日目の非投与群では $5.40 \pm 0.92 \text{ mg/dl}$ 、 $3.60 \pm 0.94 \text{ mg/dl}$ に対し、投与群では $1.10 \pm 0.58 \text{ mg/dl}$ 、 $0.95 \pm 0.42 \text{ mg/dl}$ と有意に減少し ($P < 0.001$)、解除後14日目で両群共ほぼ閉塞前値に戻るが、投与群での高ビリルビン血症の改善効果は劇的であった (図2)。

ALP値の変動: 閉塞前値は $102 \pm 39.9 \text{ KAU}$ で、閉塞5日目の値は $378 \pm 158.5 \text{ KAU}$ であった。閉塞解除3日目、5日目の非投与群では、 395 ± 90.7

KAU, 365 ± 86.7 KAU に対し、投与群では、 222 ± 53.4 KAU, 243 ± 82.1 KAU と有意に減少した ($P < 0.001$, $P < 0.01$)。閉塞解除後14日目では投与群は 105 ± 88.7 KAU とほぼ閉塞前値に戻った (図2)。

考 察

閉塞性黄疸は、臨床の場合において総胆管結石症、膵頭部癌、胆道癌症例によくみられる病態であり、経皮経肝胆管ドレナージ (PTCD) 等にて減黄術がなされる。われわれは、肝外閉塞性胆汁うっ滞による肝障害に対して、利胆作用²³⁾ が認められる漢方方剤である茵陳蒿湯と、抗炎症作用抗アレルギー作用⁴⁾ のある小柴胡湯の胆汁うっ滞型肝障害に対する治療効果を実験的に裏付ける目的で、閉塞性黄疸作製ラットを用いて、閉塞性黄疸解除後の黄疸および肝機能障害に対し、小柴胡湯合茵陳蒿湯の効果について検討した。

閉塞性黄疸作製ラットにおける閉塞解除後の GOT 値の変動をみると、小柴胡湯合茵陳蒿湯投与群が非投与群に比して有意に改善されており、また、GPT 値、ChE 値の変動では、両群間に統計学的有意差はみられなかったが、投与群は非投与群に比べ改善傾向が認められた (図1)。これら3者の改善傾向は、サイコサポニン、グリチルリチン、バイカリン等の抗炎症、抗アレルギー作用を示す化合物を含む小柴胡湯の効果であろうと推測された。

T-Bil および ALP 値の変動をみると、閉塞解除3日目より投与群は非投与群に比べ有意に改善された (図2)。このことは茵陳蒿湯の消炎作用、利胆作用による減黄効果がみられたものと考えられた。

今回の実験では、小柴胡湯合茵陳蒿湯の同時投与による効果判定であり、抗炎症作用が小柴胡湯

によるものか、茵陳蒿湯によるものか確定できないが、胆汁うっ滞による胆管炎にみられる ALP 値の上昇と黄疸が茵陳蒿湯による消炎、利胆作用により T-Bil および ALP 値の改善につながったものと考えられる。他方、胆汁うっ滞時の肝障害による肝細胞よりの逸脱酵素である GOT, GPT, ChE の上昇は、肝炎に対する小柴胡湯の抗炎症、抗アレルギー作用による改善と考えた。

従来、臨床的にも、胆汁うっ滞型肝障害に対し、小柴胡湯および茵陳蒿湯の有効性が報告^{5)~7)} されており、今回の実験においても、両漢方薬の有効性が証明され、今後は臨床的に閉塞性黄疸患者に対し減黄術後の黄疸および肝機能障害における両漢方薬の効果について検討したい。

文 献

- 1) 菅原克彦, 他: 動物実験法, 肝外閉塞性黄疸, 肝胆膵, 5, 789-793, 1982
- 2) 油田正樹, 他: 山梔子の薬利学的研究 (第2報) 茵陳蒿湯のラットにおける胆汁分泌促進作用に対する構成生薬の関与, 薬学雑誌, 96, 147-153, 1976
- 3) 木村正康: 胆管平滑筋弛緩作用の薬理—茵陳蒿湯の和漢薬の発想から新薬創製への展開—, WAKAN-YAKU, Proc. symp., 10, 121-126, 1977
- 4) 有地 滋, 他: Saikosaponin の作用機序の解析, 1. D-galactosamin の肝障害に対する Saikosaponin の作用, 肝臓, 19, 430-435, 1978
- 5) 佐田英信, 他: 小柴胡湯, 茵陳蒿湯による術後肝障害の治療経験, 外科診療, 25, 125-130, 1983
- 6) 竹田茂文, 他: α -Naphthylisothiocyanate (ANIT) による実験的肝・胆管障害に及ぼす茵陳蒿湯の影響, 和漢医薬学会誌, 1, 230-234, 1984
- 7) 阪上吉秀, 他: 茵陳蒿湯の胆汁分泌促進作用と催胆汁うっ滞因子の影響, 日消誌, 82, 2608-2612, 1985

(1990年10月1日受付)