

## 学 位 論 文 要 旨

### 研究題目

The effect of Daikenchuto, Japanese herbal medicine, on adhesion formation induced by cecum cauterization and cecum abrasion in mice

(マウス盲腸焼灼および擦過による腹腔内癒着形成モデルを用いた大建中湯の癒着抑制効果の検討)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御系

肝胆膵外科学 (指導教授 藤元 治朗)

氏名 吳 松涛

【背景】術後癒着は慢性腹痛や腸閉塞を生じる原因になりうる。組織学的にはコラーゲンを中心とする膠原繊維の蓄積および免疫系細胞の集積を特徴としており、癒着促進因子として、Interleukin-17 (IL-17)、Substance P (SP) Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、Plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1) などが動物モデルで報告されている。現在、臨床上、術後腸閉塞患者の症状緩和目的にて、大建中湯が用いられているが、術後癒着形成抑制への関与は検討されていない。

【目的】盲腸焼灼および盲腸擦過によるマウス癒着モデル作成し、大建中湯による術後癒着抑制効果を肉眼的および組織学的に評価する。また、癒着促進分子の遺伝子発現変化から大建中湯の癒着抑制効果を検討する。

【方法】盲腸焼灼モデルでは、バイポーラ止血鉗子にて 1 秒の盲腸焼灼を行い、擦過モデルでは、盲腸および反対側腹壁を綿棒で 3 回擦過した。術後 7 日目に認められる癒着形成は癒着スコアリング基準により、0-5 の 6 段階で評価した。両モデルにおける術後 24 時間以内の癒着促進分子の遺伝子 (IFN- $\gamma$ , PAI-I, IL-17, SP) の発現変化を qRT-PCR で調べた。また、大建中湯投与群 (DKT1:22.5mg/mouse, DKT2: 45.0mg/mouse, DKT3 67.5mg/mouse) およびコントロール群 (生食) を作成し、焼灼モデルでは術前 1 日目から術後 5 日目まで、擦過モデルでは術前 5 日目から術後 1 日目までの大建中湯および生食の経口投与を行い、術後 7 日目における癒着形成の肉眼的評価を行った。組織学的評価は術後 7 日目の盲腸癒着組織を用いて I 型コラーゲンおよび CD45 (白血球) の免疫染色で行った。また、両モデルにおける大建中湯投与群およびコントロール群の術後 6 時間後の癒着促進因子の遺伝子発現を比較し、大建中湯の癒着抑制効果を検討した。

【結果】焼灼モデルにおいて、術後 24 時間以内に IFN- $\gamma$  (506%), PAI-1(4421%), IL-17(2316%) および SP(231%) の有意な発現上昇を、擦過モデルにおいては PAI-1 (3059%) と IL-17(954%) のみの有意な遺伝子発現上昇を認めた。両モデルにおいて術後 7 日目における大建中湯投与群の癒着形成は、コントロール群に比べ肉眼的有意な抑制は認めず (焼灼モデル/ Control : DKT1: DKT2: DKT3 =  $4.8 \pm 0.2$  :  $4.6 \pm 0.2$  :  $4.5 \pm 0.3$  :  $4.8 \pm 0.2$ ) (擦過モデル/ Control : DKT1 : DKT2 : DKT3 =  $4.9 \pm 0.1$  :  $4.8 \pm 0.2$  :  $4.6 \pm 0.2$  :  $4.5 \pm 0.3$ )、組織学的にも明らかなコラーゲンの蓄積や白血球の集積に有意な差は認めなかった。また、両モデルにおいて大建中湯投与による術後 6 時間後における癒着促進因子の有意な発現抑制も認めなかった。

【結論】二種類の腹腔内癒着モデルにおいて、大建中湯の術後癒着形成抑制効果は認めなかった。