

主論文の要旨

Does the intestinal microenvironment have an impact on the choleretic effect of inchinkoto, a hepatoprotective herbal medicine?

〔腸内環境は肝保護薬である茵陳蒿湯の利胆作用に影響を及ぼすか？〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：榑野 正人 教授)

宇治 誠人

【緒言】

肝保護薬として知られている漢方製剤の茵陳蒿湯（ICKT）は、肝障害および黄疸の治療に有効な薬剤として広く利用されている。当教室では以前、閉塞性黄疸を伴う胆道癌症例に対して ICKT を投与して、その減黄効果の検討を行ったが、投与後の胆汁中総ビリルビン濃度と胆汁酸濃度の有意な上昇を認め、その利胆効果を証明した。しかしこの研究では、ICKT 投与により 7 割の患者では胆汁濃度の上昇がみられたものの、3 割の患者では効果がなく、患者間でばらつきがみられた。ICKT の主成分である Geniposide は経口摂取後に腸内細菌の β -glucosidase 活性をうけて Genipin に代謝され、この Genipin が腸管から吸収されて血中に移行することで様々な薬理作用をもたらすと考えられている。以前マウスを用いた研究で、腸内細菌を死滅させたマウスでは ICKT や Geniposide を投与しても有効な薬理効果が得られなかったと報告されており、このことから Geniposide から Genipin への代謝効率は個々の腸内環境によって異なる可能性があると考えられた。ここで仮説として、Geniposide から Genipin への代謝効率が腸内環境によって異なるため、ICKT の利胆作用も個々人の腸内環境によって異なる可能性があると考えた。

【目的】

この仮説に基づき、腸内環境と ICKT 内服後の血中 Genipin 濃度の関連、および腸内環境と ICKT の利胆作用の関連について検討する事を目的とした。

【対象および方法】

閉塞性黄疸に対して内視鏡的経鼻胆道ドレナージあるいは経皮経肝胆道ドレナージが行われている患者で、胆道ドレナージから3日以上経過し、内服による腸内への胆汁返還が開始されている患者を対象とした。胆道ドレナージの翌日に胆汁返還を開始し、ドレナージから3日以上経過した後にICKT内服を開始した。ICKTは2.5gずつ1日3回内服し、ICKT内服前と初回内服から3時間後、24時間後に胆汁と血液検体を採取した。腸内環境を評価する目的で、胆汁返還開始後から初めて排便された糞便を採取した（Fig.1）。これらの検体を用いて、ICKT内服前後の血清Genipin濃度を測定し、同時に胆汁中の胆汁酸濃度、総ビリルビン濃度、および直接ビリルビン濃度の変化率を測定した。糞便検体からは、*Clostridium coccooides group*、*C.leptum subgroup*、*Bacteroides fragilis group*、*Bifidobacterium*、*Atopobium cluster*、*Prevotella*、*C. difficile*、*C. perfringens*などの偏性嫌気性群と、*Lactobacillus*、*Enterobacteriaceae*、*Enterococcus*などの通性嫌気性群の細菌数を測定した。これらのうち*C. difficile*、*C. perfringens*、*Enterobacteriaceae*、*Enterococcus*は病的な状態で増加してくる有害な菌類である。有機酸については短鎖脂肪酸の代表である酢酸、プロピオン酸、酪酸の濃度と、乳酸の濃度を測定した。これらを腸内環境の評価項目とし、ICKT内服後の利胆作用と血清Genipin濃度および腸内環境との関連について検討した。

2つの群の比較にはWilcoxonの符号付順位検定を用い、相関分析にはPearsonの積率

相関係数を用いた。

【結果】

37 人を対象に研究を行った。閉塞性黄疸の原因疾患は 97%が胆道癌で、95%に内視鏡的経鼻胆道ドレナージが行われていた。

血液中の Genipin は、いずれの患者でも内服前には検出されなかったが、3 時間後と 24 時間後はともに上昇しており、特に 3 時間後で濃度が高かった (Fig.2)。そこで血清 Genipin 濃度と ICKT の利胆作用の関連を検討すると、内服 3 時間後の血清 Genipin 濃度と胆汁中の胆汁酸、総ビリルビン、直接ビリルビン濃度の変化率はそれぞれ正の相関関係を示した (Fig.3)。強い相関は得られなかったが、少なくとも Genipin が ICKT の利胆作用に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

糞便中の酢酸、プロピオン酸、酪酸の濃度は、*C. coccoides group*、*C. leptum subgroup*、*Bacteroides fragilis group*、*Bifidobacterium*、*Atopobium cluster*と正の相関関係を示した (Fig.4a-c)。対照的に乳酸はこれらと負の相関関係を示し、*Enterococcus*とは強い正の相関関係にあった (Fig.4d)。

次に、初回内服から3時間後の血清Genipin濃度と糞便中の細菌数、有機酸濃度の相関を解析したところ、血性Genipin濃度と*C.coccoides group*、*C.leptum subgroup*、*Bacteroides fragilis group*、*Bifidobacterium*、*Atopobium cluster*の細菌数とは正の相関関係を示し、逆に*C.difficile*、*C.perfringens*、*Enterobacteriaceae*、*Enterococcus*といった有害な細菌類とは負の相関関係を示した (Fig.5a)。有機酸では、血清Genipin濃度とプロピオン酸、酪酸が正の相関関係で、乳酸は負の相関関係を示した。

【考察】

C.coccoides group、*C.leptum subgroup*、*Bacteroides fragilis group*、*Bifidobacterium*、*Atopobium cluster* は正常な腸内細菌叢で優勢な偏性嫌気性菌群であり、これらの細菌が多いほど腸内環境が正常であると言える。短鎖脂肪酸である酢酸、プロピオン酸、酪酸はこれらの菌群と正の相関関係を示した。一方乳酸はこれらの菌群と負の相関を示し、代表的な有害菌である *Enterococcus* とは正の相関を示した。乳酸は乳酸菌より産生される有機酸だが、正常な腸内環境下では速やかに短鎖脂肪酸へ変換されることが知られており、腸内環境が悪化した状態では腸管内に蓄積する。即ち、前述の偏性嫌気性菌群が増え短鎖脂肪酸濃度が上昇している時が正常な腸内環境であり、逆に腸内環境が悪化している場合には有害な細菌が増加し乳酸濃度が上昇している事になる。短鎖脂肪酸についてはその有用性が以前から報告されており、当教室でも以前、高度侵襲手術を受けた患者において短鎖脂肪酸濃度が低下し乳酸濃度が上昇した場合には bacterial translocation が起きやすく、術後の感染性合併症が多い事を報告している。

本研究では、ICKT 内服後の血清 Genipin 濃度と胆汁中胆汁酸濃度、総ビリルビン濃度、直接ビリルビン濃度は正の相関関係を示した。それぞれ強い相関ではないが、ICKT の利胆作用と血清 Genipin 濃度の間にある程度の関連があると言える。また、血清

Genipin 濃度は糞便中の偏性嫌気性菌群と正の相関関係、有害な菌群とは負の相関関係を示し、さらに短鎖脂肪酸であるプロピオン酸と酪酸とは正の相関関係、乳酸とは負の相関関係を示した。これらの結果から Geniposide から Genipin への代謝と血中への吸収は腸内環境が正常であるほど促進される可能性があると考えられ、ICKT 摂取後に血清 Genipin 濃度を効率的に上昇させるためには腸内環境を正常に整える必要があることが示唆された。

【結語】

本研究では、1) ICKT の主な有効成分である Genipin の血清濃度上昇に腸内環境が影響している事、2) 血清 Genipin 濃度は ICKT の利胆作用と正の相関関係にある事が明らかとなった。以上より、ICKT の利胆作用は腸内環境の影響を受ける可能性が示唆された。