

ブタ血清誘発肝線維化におよぼす人参養栄湯 及び補中益気湯の影響

カネボウ(株) 漢方ヘルスケア研究所¹⁾

(社)日本臓器移植ネットワーク²⁾

○越智 敬¹⁾、川喜多卓也¹⁾、田島 滋¹⁾、野本亀久雄²⁾

【目的】肝硬変の特徴的な病態は間質結合組織の増加であり、生化学的には線維蛋白の主成分をなすコラーゲンの異常生成である。本疾患に対する漢方方剤として炎症とともに肝の線維化を抑制する目的で小柴胡湯が繁用されてきた。しかしながら最近小柴胡湯は間質性肺炎の副作用により肝硬変あるいはそれが疑われる患者への投与が禁忌とされた。これらの病態は漢方医学的にも中間証の小柴胡湯より補益剤の使用がより適切と考えられている。そこで本研究では、ブタ血清誘発肝線維化モデルを用い、補益剤である補中益気湯および人参養栄湯の効果を、既に抗線維化作用の報告されている小柴胡湯と比較し検討した。

【方法】雌性 Wistar 系ラット一匹あたり 0.5ml のブタ血清を週 2 回、8 週間連続腹腔内投与し、肝線維化モデルを作成した。ブタ血清投与終了 2 日後に血清および肝臓を採取した。ヒドロキシプロリンは肝臓を酸加水分解し、クロラミン T で酸化後、Ehrlich 試薬による比色定量にて測定した。血清あるいは肝臓の IV 型コラーゲン、プロリルヒドロキシラーゼ、IL-13、TGF- β 1 は ELISA 法にて検討した。補中益気湯、人参養栄湯 100, 300 mg/kg および小柴胡湯 300 mg/kg は精製水にて懸濁し、初回ブタ血清投与より週 5 回、ブタ血清投与終了の翌日まで連続経口投与した。

【結果】総コラーゲンの指標である肝臓のヒドロキシプロリンはブタ血清処置により有意な上昇を示した。補中益気湯および人参養栄湯は、いずれもヒドロキシプロリンの増加を有意に抑制した。一方、小柴胡湯は抑制傾向を示した。基底膜線維化の指標である肝臓 IV 型コラーゲン量も有意な上昇が観察され、人参養栄湯はこれを有意に抑制した。また臨床上の肝線維化マーカーとされる血清中 IV 型コラーゲンも顕著に増加し、人参養栄湯、小柴胡湯は有意に抑制した。コラーゲン合成酵素であるプロリルヒドロキシラーゼは線維化した肝臓中で有意な上昇が観察され、人参養栄湯はこれを有意に抑制し、補中益気湯も抑制傾向を示した。線維化誘導の主要サイトカインである TGF- β 1 および IL-13 について検討した結果、線維化ラットで増加した血清中 TGF- β 1 に対してはいずれの処方も抑制を示した。線維化ラット血清中では IL-13 が検出され、特に人参養栄湯で有意ではないが抑制傾向が強かった。肝臓中でも IL-13 の有意な増加が観察され、いずれの処方もこれを有意に抑制した。

【考察】補中益気湯及び人参養栄湯はヒドロキシプロリンで評価した場合、小柴胡湯を上回る抗線維化作用を示した。特に人参養栄湯はブタ血清の処置による肝臓および血清 IV 型コラーゲン量、肝コラーゲン合成酵素（プロリルヒドロキシラーゼ）の亢進および線維化誘導サイトカイン（TGF- β 1、IL-13）の上昇を全般的に抑制し、コラーゲン合成を抑制して強い抗肝線維化作用を有することが示唆された。