

## 論 文 要 旨

The novel protective effect of Daikenchuto (TJ-100), a Japanese herbal drug, against neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) model in rats.

新山 新

## 【目的】

新生児壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis、以下 NEC) は新生児 (特に早産児) に好発し、死亡率の高い疾患であり、有効な治療法・予防法の開発が望まれている。NEC の原因として、人工乳、腸管蠕動低下、腸管血流障害、低酸素血症などの多因子が関与し、炎症性サイトカイン (IL-6, tumor necrotic factor- $\alpha$  など) が発症、病態の進行に関係していることが報告されている。

一方、大建中湯は乾姜、人參、山椒が配合された漢方薬であり、便秘、腸管蠕動低下、腸閉塞などの治療に用いられている。本薬剤は腸管蠕動促進、腸管血流増加、抗炎症などの作用を有することから、NEC に対する治療・予防効果が期待された。

本研究の目的は、NEC ラットモデルを用いて、大建中湯の NEC に対する予防効果を明らかにすることである

## 【材料および方法】

- 1.NEC ラットモデル作成：新生仔ラットを娩出し、以下の手順を施行した。①低酸素刺激 (100%窒素 90 秒間吸入) →人工乳 経管注入、4 時間毎、②Lipopolysaccharide (LPS) 4 mg/kg を人工乳に混合して経管注入×2 (Day0, 1)
- 2.比較検討群：control 群：大建中湯非投与、group I：大建中湯 (0.3g/kg/day)、group II：大建中湯 (0.6g/kg/day)、group III：大建中湯 (1.0g/kg/day) とし、大建中湯は 1 日量を 12 時間ごとに投与した。
- 3.検討方法：経過中、致死的状态あるいは 96 時間まで生存したラットを儀死せしめ、全腸管を採取した。回腸の HE 染色により NEC grade を Dvorak らの方法に準じて評価し、grade M,I,S を NEC 発症として発症率を算出した。IL-6 免疫染色により陰窩内の IL-6 陽性細胞率を算出した。

## 【結果】

- 1.NEC 発症率：control 群：68.7% (11/16)、group I：30.0% (3/10)、group II：30.7% (8/26)、group III：13.3% (2/15)。NEC 発症率について、group III は control 群に比較して有意に低下していた ( $p < 0.019$ )。
2. IL-6 陽性細胞率：control 群：0.79±0.02、group III：0.61±0.19。IL-6 陽性細胞率について、Group III は control 群に比較して有意に低下していた ( $p=0.04$ )

## 【結論】

本研究の結果は、①大建中湯投与量の増加により NEC grade は低下傾向を示した。②NEC 発症率について、group III(1.0g/kg/day 投与)群は control 群に比較して有意に低下した。③腸管粘膜の陰窩における IL-6 陽性細胞率について、group III (1.0g/kg/day 投与)群は control 群に比較して有意に低下していた。

IL-6 陽性細胞率が大建中湯 ((1.0g/kg/day)投与により有意に低下していることから、大建中湯の抗炎症作用が炎症性サイトカインを抑制し、NEC 発症率の改善に寄与した可能性が示唆された。実際の臨床応用を想定した場合、本薬剤は消化管に投与されるため、腸管投与可能な状態の新生児に対する NEC 発症予防としての効果が期待される。