

20030249

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者の機能性消化管障害に対する

漢方薬の効果に関する研究

(課題番号：H13-長寿-028)

平成15年度 総括・分担研究報告書

平成16年（2004）年3月

主任研究者 福土 審

東北大学大学院医学系研究科人間行動学・教授

目 次

I. 総括研究報告書	
高齢者の機能性消化管障害に対する漢方薬の効果に関する研究	
主任研究者 福土 審	1
II. 分担研究報告書	
機能性消化管障害に対する漢方薬大建中湯の効果	
分担研究者 福土 審	15
高齢者の機能性消化管障害と抑うつに関する研究	
分担研究者 鹿野 理子	25
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	33
IV. 研究成果の刊行物・別刷	39
V. 報 道	183

I. 総括研究報告書

高齢者の機能性消化管障害に対する
漢方薬の効果に関する研究

主任研究者 福土 審

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

高齢者の機能性消化管障害に対する漢方薬の効果に関する研究

主任研究者 福土 審 東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野教授
分担研究者 鹿野 理子 東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野助手

研究協力者 齋藤 久美 東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野
長寿科学振興財団リサーチレジデント
濱口 豊太 東北大学医学系研究科人間行動学分野
伊藤 正敏 東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンター
教授
長谷川涼子 東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野
伊藤 仁美 東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野

研究要旨

大建中湯（Dai-kenchu-to; DKT）は、人参、山椒、乾姜の3種の生薬と膠飴からなる漢方薬である。大建中湯の主な適応疾患としてイレウス、便秘、機能性消化管障害である過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)が考えられている。そこで、IBS 動物モデルに見られる病態に大建中湯が効果的であるという仮説を検証した。また、IBS をはじめとする機能性消化管障害では、ストレスによる症状の増悪、あるいは精神疾患の合併頻度が高いことが報告されており、その病態に心理的因子が関与することが推測される。腸管刺激を誘発した際に生じる内臓知覚に、抑うつ、不安、失感情症傾向といった心理・性格的因子が関与するという仮説を検証した。ラットに対し、ポリエチレン製バッグを肛門から直腸に挿入・固定し、バロスタットにより伸展刺激を負荷した。同時に外腹斜筋に埋め込んだ電極により筋電図を導出し、大腸伸展刺激に対する知覚反応(visceromotor response: VMR)を見た。あらかじめ大建中湯を前投与し、vehicle のみの投与群と比較した。また、44人の健常人に対し、バロスタットバッグを用いて腸管を刺激し、誘発された内臓知覚（腹部不快感、腹部膨満感、腹痛、便意、ストレス、眠気、不安感）を Ordinate Scale を用いて評価した。ま

た、その主観的評価とアレキシサイミア傾向、不安、抑うつ、自己コントロール感、良好な健康感、一般的健康感、活力との相関を検討した。ラット大腸伸展刺激により刺激強度依存的な VMR が認められた。中から強度の刺激である 40、60、80mmHg 負荷時に、vehicle 投与群に比し大建中湯投与群の VMR が有意に低かった。バロスタットを用いた腸管刺激に対し、アレキシサイミア傾向者では、腹部不快感、不安感の増大が見られた。また抑うつ傾向の高い被験者ほど、痛みの知覚の増大が見られた。大建中湯が大腸伸展刺激誘発性の消化管知覚を減弱することが明らかになった。このことから、機能的消化管障害、特に内臓痛覚過敏を有する IBS 患者に大建中湯が有効である可能性が示された。また、機能的消化管障害においては、抑うつを制御することにより、痛みを中心とした症状の改善を期待できることが示唆された。IBS の有病率は高齢者において高い傾向にある。機能的消化管障害に対する漢方薬による治療法の開発は、高齢者の心身機能改善及び医療費削減の観点からも意義があると考えられる。

A. 研究目的

欧米では消化管機能の基礎的検討と機能的消化管障害の病態研究は極めて重視されている (Drossman, 2000)。機能的消化管障害とは、器質的疾患によらずに、消化器症状が慢性に持続する疾患群であって、その頻度は全人口の 10-15% を占め、罹患者の QOL を著しく障害し、有効な治療手段に乏しく、医療費に与える損害も甚大である。その研究は多岐に渡るが、筋層間神経叢を代表とする消化管壁内神経系の機構 (Gershon, 2000)、5-hydroxytryptamine (serotonin) を中心とする推進運動の制御因子 (Sanger, 1998)、内臓知覚を嚆矢とする脳腸相関 (Fukudo, et al. 1998) が注目されている。一方、主要先進国が急速に高齢化しつつあることから、高齢者の機能的消化管障害が増加し、その重要性が認識され始めている。しかし、高齢者の機能的消化管障害の根拠ある克服法は、未だ十分には開発されていない。急速に高齢化しつつあるわが国において、いかに簡便にかつ低いコストで高齢者の生活の質 (QOL) を高め、介護者の負担を軽減させるかは、重要な問題である。これは、高齢者の排泄の問題が特にあてはまる。高齢者の排便コントロールは、中枢神経機能と機能的消化管障害の有無によって左右される。しかし、高齢者の機能的消化管障害が正面から研究されたことはこれまでほとんどなかった。一方、高齢者は、薬物代謝機能が低下しており、長期にわたり安全に服用できる薬剤が必要である。上記を満足する治療法とし

て、漢方薬の科学研究が急務である。

大建中湯 (Dai-kenchu-to; DKT) は、人参、山椒、乾姜の3種の生薬と膠飴からなる漢方薬である。人参は吸収されて効力を発揮し、消化管運動亢進作用を有する。胃粘膜・腸管に直接作用する山椒は、抗痙攣作用を有し、乾姜は、鎮痛作用、腸管輸送促進作用、抗消化性潰瘍作用、膠飴は、軟便化作用、栄養補給作用を有する。また、これらの物質からなる大建中湯の薬理作用として、抗炎症作用、消化管運動調節作用、消化管血流増加作用が挙げられる。以上の作用から、大建中湯の主な適応疾患としてイレウス、便秘、機能性消化管障害である過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)が考えられている。近年、疫学研究により、代表的な機能性消化管障害である IBS の有病率が、高齢者においても高い傾向にあることが示された。大建中湯の消化管機能に対する効果を検討することは、高齢者の福祉にとって有用であると考えられる。

大建中湯による抗炎症作用は、cyclooxygenase-2 (COX-2) の発現を抑制することで得られることがわかっている。また、大建中湯の消化管運動調節作用は、acetylcholine (ACh)、5-hydroxytryptamine (5-HT_{3, 4}) の増加、消化管血流増加作用は Calcitonin gene-related peptide (CGRP)、ACh の増加を介していると報告されている。これらの先行研究は、大建中湯の消化管への作用が 5-HT₄、CGRP を介している可能性を示している。下部消化管において 5-HT₄ は、消化管運動亢進作用 (CGRP、ACh を介する)、CGRP 放出促進作用を有する一方で、大腸伸展刺激に対する反応の減弱作用も有する。同様に、CGRP も消化管運動亢進作用と大腸伸展刺激に対する反応の減弱作用を有する。大腸伸展刺激は、下部消化管刺激に対する知覚過敏・運動亢進といった異常な反応を分析する手法としてよく用いられている。実際に、IBS 患者は、健常者に比し大腸伸展刺激に対する知覚閾値が低下していることがわかっている。また、精神的ストレス負荷によって、健常者の大腸伸展刺激に対する痛覚は増悪する。ラットを用いた実験では、大腸伸展刺激を負荷する前に、拘束ストレスを負荷すると、大腸伸展刺激に対する反応性が亢進する。5-HT₄ および CGRP が大腸伸展刺激に対する反応を減弱させることから、これらを介して作用を発揮している大建中湯も大腸伸展刺激に対する下部消化管反応を抑制する可能性が高い。また、ストレスおよび大腸伸展刺激に対する大腸運動・知覚の変化に深く関与する物質として 5-HT₄ および CGRP の他に CRH が挙げられる。さらに、大腸伸展刺激は、消化管運動・知覚のみならず不安などの情動を惹起する。CRH は、不安やうつなど

の情動反応にも深く関与しており、実際に、大腸伸展刺激により惹起された下部消化管反応および不安が CRH receptor 1 (CRHR1) 拮抗薬により減弱される。しかしながら、大建中湯の消化管に対する効果が CRH を介しているかを検討した報告はない。

機能性消化管障害の本質に迫るには、消化管機能のみならず、脳と消化管の機能的関連、すなわち、脳腸相関を精緻に分析する必要がある。腸管刺激を誘発した際に生じる内臓知覚に、高齢者に多い抑うつ、不安、失感情症傾向を中心とする心理・性格的因子が関与する可能性が高い。

本研究の目的は、第一に高齢者における機能性消化管障害の改善をはかるために、ストレス病態としての消化管知覚過敏を漢方薬・大建中湯を投与することで改善させることができると仮説づけ、これを検証することである。第二に、ストレスによる機能性消化管障害の病態をバロスタット法によって検証することである。

B. 研究方法

(1) 機能性消化管障害に対する漢方薬大建中湯の効果

Wistar rat のオス (n=18)、体重 180~210g を用いた。大建中湯は、人參、山椒、乾姜を 5:3:2 で調合したエキスと膠飴を 1:8 の割合で混ぜ作成した。容量は 300mg/kg/5ml とし、経口投与した。vehicle として 5ml の蒸留水を用いた。手術は、ペントバルビタール (50mg/kg) 麻酔下で行った。筋電測定用の筋電電極は外腹斜筋に縫合した。実験まで少なくとも 2 日間は回復期をおいた。大腸伸展刺激には、長さ 7cm、直径 2.5cm のポリエチレン製バッグを用い、肛門から直腸肛門部に挿入し、固定した。バロスタット (pressure controller-timing device: Distender Series II, G & J Electronics, Toronto, Ontario, Canada) に接続して伸展刺激を負荷した。20 秒間の段階的な伸展刺激 (10, 20, 40, 60, 80 mmHg) を 180 秒おきに計 15 分間施行した。

Coutinho らの先行研究の基づき、大腸伸展刺激に対する Visceromotor response (VMR) は、ベースライン測定時の EMG 電圧を超えたスパイクの数と定義した。VMR は、内臓知覚の指標として広く用いられている。また、ベースライン測定時の EMG 電圧を超えたアンプリチュードも併せて検討した。さらに、消化管平滑筋に対する大建中湯の効果のメカニズムをさらに詳しく解析するために、消化管壁のコンプライアンスをバロスタットを用いて評価した。消化管

壁のコンプライアンスとして以下の2つを検討した。1) 容量-圧関係の傾斜。2) 60mmHg 伸展刺激に対する消化管壁の抵抗性 (volume/sec)。ACTH、corticosterone の評価には、分析まで-40℃で凍結保存した血漿を用いた。血漿 ACTH と corticosterone をラジオイムノアッセイにて分析した。不安関連行動は、高架式十字迷路 (Elevated Plus-Maze; EPM) で評価した。ラットは、本来クローズドアームを好むため、オープンアームの滞在時間が長いほど不安が低いと考えられている。コントロール群；vehicle+無刺激、伸展刺激群；vehicle+伸展刺激、大建中湯投与群；大建中湯+伸展刺激の3群（各6匹）を設け比較検討した。伸展刺激の60分前に、水5mlまたは大建中湯300mg/kg/5mlを経口投与した。20秒間の段階的な伸展刺激（10, 20, 40, 60, 80 mmHg）を180秒おきに計15分間施行した。大腸伸展刺激の30分後にEPMの測定を5分間行った。EPMの測定直後に断頭して血液・脳を採取した。血漿は-40℃で、脳は、ドライアイスによる急速冷凍の後、-80℃の冷凍庫で保存した。

(2)高齢者の機能的消化管障害と抑うつに関する研究

対象は健常ボランティア44名（男性33名、女性1名）である。全員に対し、事前に問診ならびに理学的診察をおこない、疾患を除外した。

X線透視下において、カテーテルに連結したバロスタット用ポリエチレンバックを、下行結腸まで挿入し、留置した。カテーテル末端をバロスタット本体 Synectics Visceral Stimulator (Synectics Medical) に接続したコンピューターならびにソフトウエア (Polygram for Windows SVS module ; Synectics Medical) を介して腸内バックに送気した。本研究では、腸管刺激として、バック内圧が0mmHg（刺激なし）、20mmHg（弱い刺激）、40mmHg（中程度の刺激）の3つの強度の刺激を用いた。刺激はそれぞれ約2分間行い、刺激の順番は被験者ごとにランダムとした。内蔵知覚の評価は、各刺激の直後に ordinate scale を用いて、腸管刺激により生じた腹部不快感、腹部膨満感、腹痛、便意、ストレス、眠気、不安感を0-10点で評定させた。FGIDの50%以上にみられる性格傾向としてアレキシサミア（失感情症）が報告されている。IBS患者のうち、アレキシサイミア傾向者は非アレキシサイミア傾向者と比較して、治療奏功性が低下することが報告されている。本研究では被験者のアレキシサイミア傾向を計測するために、現在最も汎用されている質問紙である。トロントアレキシサイミアスケール (TAS-20) を用いた。TAS-20では得点が高いほどアレキシサミア

傾向が強い。また、3つの下位尺度、感情の同定困難 (DIF)、感情伝達困難 (DDF)、外的志向 (EOT) がある。また、Psychological General Well-Being (PGWB) は心理的な健康度と苦痛を計測する質問紙であり、高い得点は心理的健康度が高いことを示している。6つの下位尺度；不安、抑うつ、自己コントロール感、良好な健康感、一般的健康感、活力を持つ。PGWB は消化器疾患領域の QOL を計測するのに用いられている。TAS-20 と Ordinate Scale との相関、PGWB と Ordinate Scale との相関について、重回帰分析を用いて検討した。P 値は 0.05 未満の場合を有意とし、Pearson の相関係数をもとめた。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学医学部倫理委員会ならびに東北大学医学部動物実験委員会の審査を受け、承認済みである。全ての被験者に対して、検査前に十分な説明を口頭および文章で行い、文書でインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

(1) 機能的消化管障害に対する漢方薬大建中湯の効果

・大腸伸展刺激誘発性の VMR (下部消化管知覚) における大建中湯の効果

伸展刺激により刺激強度依存的な VMR が認められた。低強度の刺激である 10 と 20mmHg では、伸展刺激群(56.3±8.2 counts/20sec, 181.8±40.2 counts/20sec) と大建中湯投与群(57.7±18.9 counts/20sec, 180.8±39.5 counts/20sec)で有意な差は認められなかった。一方、中から強強度の刺激である 40、60、80mmHg では、伸展刺激群に比し大建中湯投与群の VMR が有意に低く抑えられた (p<0.05)。特に 80mmHg では、大建中湯投与群(379.5±110.9 counts/20sec)の VMR が伸展刺激群(1343.5±159.3 counts/20sec)に比しおよそ 1/3 に減弱していた。同様に、ベースラインを超えたアンプリチュードも低強度の刺激である 10 と 20mmHg では、伸展刺激群と大建中湯投与群で有意な差は認められなかった。80mmHg では、大建中湯投与群(133.9±24.4 mV)のアンプリチュードが伸展刺激群(44.9±16.6 mV)に比しおよそ 1/3 に減弱していた。

・平滑筋コンプライアンスと 60mmHg 伸展刺激に対する適応速度における大建中湯の影響

段階的伸展刺激に対する平滑筋の圧-容量曲線は、伸展刺激群、大建中湯投与群で有意な差は認められなかった。また、60mmHg 伸展刺激に対する適応速度についても、伸展刺激群、大建中湯投与群で有意な差は認められなかった。

・大腸伸展刺激誘発性の ACTH 放出における大建中湯の効果

伸展刺激に対する血漿 ACTH レベルは、10mmHg 伸展刺激のコントロール群(160.3±29.1 pg/ml)と 10-80mmHg 伸展刺激群(118.2±28.7 pg/ml)、大建中湯投与群(157.9±22.7 pg/ml)で有意な差は認められなかった。同様に、血漿 corticosterone レベルもコントロール群と伸展刺激群、大建中湯投与群で有意な差は認められなかった。

・大腸伸展刺激誘発性の不安関連行動における大建中湯の効果

EPM におけるオープンアーム滞在時間のパーセンテージは、10mmHg 伸展刺激のコントロール群(13.5±4.7 %)と 10-80mmHg 伸展刺激群(11.6±5.7)、大建中湯投与群(24.0±8.5 %)で有意な差は認められなかった。同様に、EPM における総移動距離は、10mmHg 伸展刺激のコントロール群(1636.2±126.8 cm)と 10～80mmHg 伸展刺激群(1474.5±124.1 cm)、大建中湯投与群(1580.8±188.8 cm)で有意な差は認められなかった。

(2)高齢者の機能性消化管障害と抑うつに関する研究

・TAS-20 と Ordinate Scale

40mmHg の腸管刺激時に生じた、腹部不快感、腹部膨満感、腹痛、便意、ストレス、眠気、不安感のうち、TAS-20の総点と相関したものは、腹部膨満感($r=0.29$, $p=0.025$)、不安感($r=0.34$, $p=0.01$)であった。下位尺度では感情の同定困難(DIF)と腹部不快感($r=0.27$, $p=0.035$)、腹部膨満感($r=0.36$, $p=0.007$)、腹痛($r=0.33$, $p=0.014$)、便意($r=0.28$, $p=0.032$)、ストレス($r=0.29$, $p=0.028$)、眠気($r=-0.29$, $p=0.01$)、不安感($r=0.43$, $p=0.002$)のすべてのスケールとの相関が認められた。感情伝達困難(DDF)と相関するスケールはなく、外的志向(EOT)とは眠気($r=-0.29$, $p=0.038$)のみが相関した。0mmHg、20mmHg の刺激時の Ordinate scale と相関する TAS スケールはなかった。

・PGWB と Ordinate Scale

腸管刺激時に生じた、腹部不快感、腹部膨満感、腹痛、便意、ストレス、眠気、不安感のうち、PGWB の総点と相関したものはなかったが、腹痛との相関傾向($r=0.21$, $p=0.07$)みられた。下位尺度のうち、不安と眠気($r=-0.25$, $p=0.04$)、抑うつと腹痛($r=0.28$, $p=0.03$)、自己コントロール感とストレス($r=-0.26$, $p=0.04$)、不安($r=-0.25$, $p=0.04$)、一般的健康感と眠気($r=-0.35$, $p=0.008$)、との相関がみ

られた。良好な健康感、活力、と相関するスケールは見られなかった。0mmHg、20mmHg の刺激時の Ordinate scale と相関する PGWB スケールはなかった。

D. 考察

(1) 機能的消化管障害に対する漢方薬大建中湯の効果

以上の結果より、大建中湯が大腸伸展刺激誘発性の VMR を減弱することが明らかになった。また、大建中湯は、平滑筋のコンプライアンスや ACTH 放出、不安関連行動には影響しないことも示された。

先行研究では、大建中湯による消化管運動亢進作用は、Ach 放出や 5-HT₃、5-HT₄ 受容体、CGRP を介することを示している。一方、今回の研究により大建中湯は、大腸伸展刺激誘発性の VMR を減弱することが示された。同様に、5-HT、CGRP 投与は、定常状態の消化管では消化管運動亢進作用があるにもかかわらず、大腸伸展刺激誘発性の VMR を抑制するとの報告がある。消化管粘膜刺激による粘膜の腸クロム親和性細胞からの 5-HT 放出により、内在性感覚神経から CGRP が放出されることがわかっている。大建中湯は、このプロセスのいずれかに作用し、効果を発揮している可能性が示された。

一方、本研究では、大建中湯は大腸伸展刺激誘発性の ACTH 放出、不安関連行動の増加に対する改善効果を示さなかった。先行研究により、消化管刺激が内臓感覚および ACTH 放出、情動、特に不安を惹起することがわかっている。また、様々なストレス負荷により同様の反応が生じることが示されている。これらの反応は、主に hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis で調節されており、特に CRHR1 が重要な役割を果たしている。CRHR1 拮抗薬投与や CRHR1 欠損マウスでは、ストレス誘発性の ACTH 放出および不安関連行動が減弱する。我々の研究により、大腸伸展刺激誘発性の ACTH 放出、不安関連行動増加が CRHR1 拮抗薬で抑制されることも明らかになっている。しかしながら、大建中湯は、大腸伸展刺激誘発性の ACTH 放出、不安関連行動増加を減弱しなかった。これらの結果から、大建中湯の大腸伸展刺激に対する効果は、HPA axis や CRHR1 を介したものではない可能性が示された。

今回の研究により、大建中湯が大腸伸展刺激誘発性の消化管運動・知覚を減弱することが明らかになった。この結果より、大建中湯は、機能的消化管障害、特に、内臓痛覚過敏を有する IBS 患者に有効である可能性が示された。IBS の有病率が、高齢者においても高い傾向にあることが示されている。IBS は、

低い QOL、高い医療利用（医療費）を特徴とする。従って、機能性消化管障害の治療法の開発は、高齢者の心身機能改善及び医療利用（医療費）削減の観点からも意義があると考えられる。今後は、さらに詳しい大建中湯の作用メカニズムおよび加齢現象との関連を検討していく予定である。

(2) 高齢者の機能性消化管障害と抑うつに関する研究

本研究により、腸管刺激を誘発した際に生じる内臓知覚に、心理・性格的因子が関与することが明らかになった。本研究は消化管機能のひとつである内臓知覚を、バロスタットによる大腸刺激に対する主観的身体感覚・情動の評価（ordinate scale）として行い、さらに被験者それぞれの心理・性格傾向との相関を検索することにより、内臓知覚機能への心理・性格傾向の影響を観察しえた。本研究の対象被験者は若年者が中心であるが、今後、本研究のデータをコントロールとし、高齢者の内臓知覚機能の評価、また、それに対する心理的因子の関与を検討できるという発展性をもち、今後の研究の基礎となり得る重要なデータである。

アレキシサイミアは FIGD 患者の 50~60%に見られる。最近の報告によれば、FIGD 患者で治療反応性に影響を及ぼす、心理・性格的因子はアレキシサイミア傾向と抑うつである（Porcelli et al., 2003）。本研究ではアレキシサイミア傾向が高い被験者は中程度の内臓刺激（40mmHg）により、より強い腹部膨満感と不安感が誘発されることが明らかとなった。また、下位尺度である、感情の同定困難さとはすべてのスケールと相関がみられ、腸管刺激に対し、より、腹部不快、腹部膨満、痛み、便意、ストレス、不安感が誘発され、覚醒度が高くなる（眠気が逆相関する）ことが示された。アレキシサイミアではストレスに対する適応性が限定されており、身体的情動反応が過剰に表出されることが報告されている。また、アレキシサイミアでは身体感覚を増幅、あるいは誤解尺することが報告されており、本結果はこれまでのこのような報告と一致する。本研究で感情の同定の困難さが強いほど、内臓知覚の増幅が見られたことは、感情を識別する機能が内臓知覚の増大を和らげるメカニズムを持つことを示唆している。

PGWD では不安が高い被験者ほど、腸管刺激に対する覚醒度が高くなる（眠気が逆相関する）、抑うつ傾向が高い被験者ほど、痛みが強く誘発されることが示された。また、自己コントロール感が高い被験者ほど、腸管刺激に対して、

ストレスや不安感が誘発されにくく、健康感の高い被験者ほど、やはり刺激に対してストレスが誘発されにくいことが明らかとなった。これらより、抑うつが存在が内臓知覚のうち、特に痛みを増強すると考えられた。我々はこれまでに高齢者の IBS、FBD で抑うつレベルが上昇することを報告している。このことより、高齢者の FGID ではその抑うつをコントロールすることにより、痛みを中心とした症状を改善できる可能性があると考えられる。

バロスタットを用いた腸管刺激に対し、アレキシサイミア傾向者では、腹部不快感、不安感の増大が見られた。また抑うつ傾向の高い被験者ほど、痛みの知覚の増大が見られた。FGID においては、抑うつをコントロールすることにより、痛みを中心とした症状の改善を期待できることが示唆された。

E. 結論

平成 15 年度厚生労働科学研究費により、以下の成果を得た。

(1) 機能性消化管障害のモデル動物を用い、機能性消化管障害に対する漢方薬大建中湯の内臓知覚制御効果を証明した。

(2) 腸管刺激の際に生じる内臓知覚に、加齢現象と密接な関係を持つ心理・性格的因子が関与することを明らかにした。

以上の成果から、漢方薬による高齢者の機能性消化管障害の改善が期待できる。高齢者の機能性消化管障害の病態を解明して、それを克服することは、わが国の高齢者医療の福利厚生に繋がるものと考えられる。

F. 健康危険情報

本研究に関し、健康危機管理を要する問題は生じていない。

G. 研究発表

- 1 Kano M, Fukudo S, Gyoba J, Kamachi M, Tagawa M, Mochizuki H, Itoh M, Hongo M, Yanai K. Specific brain processing of emotion by facial expressions in alexithymia: a H215O-PET study. *Brain* 126: 1474-1484, 2003.
2. Nakaya N, Tsubono Y, Hosokawa T, Nishino Y, Ohkubo T, Hozawa A, Shibuya D, Fukudo S, Fukao A, Tsuji I, Hisamichi S. Personality and the risk of cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 799-805, 2003.

3. Kano M, Gyoba J, Kamachi M, Mochizuki H, Hongo M, Yanai K. Low doses of alcohol have a selective effect on the recognition of happy facial expressions. *Hum Psychopharmacol* 2003;18(2): 131-9
4. Mochizuki H, Tashiro M, Kano M, Sakurada Y, Itoh M, Yanai K. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):339-46
5. Mochizuki H, Tashiro M, Kano M, Sakurada Y, Itoh M, Yanai K. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):339-46
6. Shunsuke Shibuya S, Fukudo S, Shineha R, Miyazaki S, Miyata G, Koh S, Mori T, Tanabe S, Tonotsuka M, Satomi S. High incidence of reflux esophagitis observed by routine endoscopic examination after gastric pull-up esophagectomy. *World J Surg* 2003, 27: 580-583.
7. Yambe T, Yoshizawa M, Fukudo S, Fukuda H, Kawashima R, Shizuka K, Nanka S, Tanaka K, Abe K, Shouji T, Hongo M, Tabayashi K, Nitta S. Can personality traits predict pathological responses to audiovisual stimulation? *Biomed Pharmacother* 57 Suppl 1: 83s-86s, 2003.
8. Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, Nomura T, Satake M, Endo Y, Shoji T, Karahashi K, Hongo M, Fukudo S. Effect of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*, in press.
9. Hamaguchi T, Toyohiro Hamaguchi, Michiko Kano, Hisashi Rikimaru, Motoyori Kanazawa, Masatoshi Itoh, Kazuhiko Yanai, Shin Fukudo. Brain activity during distention of the descending colon in humans. *Neurogastroenterol Motil*, in press.

10. Kano M, Fukudo S, Kanazawa M, Endo Y, Narita H, Tamura D, Hongo M. Changes in intestinal motility, visceral sensitivity and minor mucosal inflammation after fasting therapy in a patient with irritable bowel syndrome: A case report. *J Gastroenterol Hepatol*, in press
11. Fukudo S, Shimada Y, Sagami Y, Tayama J, Kano M, Kanazawa M, Nomura T, Hongo M. Effect of corticotropin-releasing hormone receptor antagonist on *autonomic function in visceral stimulation in humans*. *Psychosom Med* 65, 2003.
12. Nagura Y, Saito K, Ito H, Date F, Sasano H, Nagura H, Fukudo S. Restraint stress accelerated hepatic fat accumulation in leptin-deficient diabetic mice. *Gastroenterology* 124: A9, 2003.
13. Nakaya N, Saito K, Kurashima K, Hozawa A, Kanazawa M, Fukudo S, Tsuji I. Increased risk of irritable bowel syndrome in depressive individuals in elderly population. *Gastroenterology* 124: A86, 2003.
14. Fukudo S, Shimada Y, Sagami Y, Tayama J, Kano M, Kanazawa M, Nomura T, Hongo M. Effect of corticotropin-releasing hormone receptor antagonist on autonomic function in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 124: A222, 2003.
15. Saito K, Kasai T, Nagura Y, Ito H, Kanazawa M, Fukudo S. Corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist blocks colonic sensorimotor dysfunction and anxiety induced by colonic distention in rats. *Gastroenterology* 124: A571, 2003
16. Sagami Y, Hongo M, Fukudo S. Effect of corticotropin-releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 124: A572, 2003
17. Kanazawa M, Endo Y, Whitehead WE, Kano M, Satake M, Nomura T, Hongo M, Fukudo S. Patients and non-consulters with irritable bowel syndrome (IBS) are more likely than subjects with IBS to report that their parents had a history of bowel

problems. *Gastroenterology* 124: A530, 2003

18. 福土審. 過敏性腸症候群. 菅野健太郎編: 改訂第3版 外来診療のすべて 消化器, メジカルビュー, 東京, 2003.
19. 福土審. 身体疾患・精神疾患に伴う睡眠障害. 過敏性腸症候群による不眠. 久保木富房, 井上雄一編: 実践睡眠障害マニュアル—症例からみた診断と治療のすすめ方—, ライフ・サイエンス, 東京, 2003.
20. 名倉洋子, 福土審. 特集: 糖尿病患者のメンタルケアとセルフケアへの支援. 糖尿病ケアにおける心理社会的要因. *Practice* 20: 288-292, 2003.
21. 福土審. 特集: 健康学がわかる. ストレス: 悪影響: ほとんどの臓器に形態的・生理的变化を起こす. *Aera Mook* 92: 18-21, 2003.
22. 福土審. 特集: Neurogastroenterology. 脳腸相関からみた過敏性腸症候群. *臨床消化器内科* 18: 101-109, 2003.
23. 福土審. シリーズ: ストレス社会に急増する過敏性腸症候群の診断・治療. 過敏性腸症候群の診断・治療ガイドライン. *日本医師会雑誌* 130: KC7-KC10, 2003.
24. 福土審. 特集: 消化器疾患のエビデンスとエキスパート・オピニオン. 過敏性腸症候群の病因・病態と治療. *Medicina* 40: 2003.
25. 福土審. 特集: 消化管機能と脳・腸相関. 脳腸相関の先端: 炎症、画像と遺伝. *細胞* 35: 2-5, 2003.
26. 福土審. 特集: 軽症うつ病—内科医が必要とする知識. ストレス応答とうつの病態生理. *内科* 92: 101-107, 2003.
27. 福土審, 鹿野理子. 脳とストレス. ストレスと脳腸相関. 第26回 日本医学会

総会誌 [I]: 9, 2003

28. 中谷直樹, 福土 審: がんの病前性格. 保坂 隆 (編): 現代のエスプリーサイコオンコロジー. 至文堂, 東京, pp53-62, 2003.
29. 中谷直樹, 福土審. 過敏性腸症候群. 久保千春 編: 心身医療実践マニュアル. 文光堂, 東京, pp195-199, 2003.
30. 中谷直樹, 福土審. 胃・十二指腸潰瘍. 久保千春 編: 心身医療実践マニュアル. 文光堂, 東京, pp200-206, 2003.
31. 濱口豊太, 金澤素, 福土審. 脳-腸相関. Annual Review 消化器 2003 : 25-43, (2003)
32. 福土審. シリーズ: ストレス社会に急増する過敏性腸症候群の診断・治療. Post-infectious IBS. 日本医師会雑誌 131: KC23-KC26, 2004.
33. 福土審. 過敏性腸症候群. 今日の治療指針 2004 年版—私はこう治療している, 医学書院, 東京, 2004.
34. 齋藤久美, 福土審. 脳腸相関における CRH receptor type 1 の役割. 心身医学 44, in press.

H. 知的財産権の出願・登録情報

現時点では、知的財産権の出願・登録は特に行っていない。

II. 分担研究報告書

機能性消化管障害に対する漢方薬大建中湯の効果

分担研究者 福土 審

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

機能的消化管障害に対する漢方薬大建中湯の効果

分担研究者 福土 審 東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野教授

研究協力者 齋藤 久美 東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野
長寿科学振興財団リサーチレジデント

長谷川 涼子 東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野

伊藤 仁美 東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野

研究要旨

大建中湯 (Dai-kenchu-to; DKT) は、人參、山椒、乾姜の3種の生薬と膠飴からなる漢方薬である。大建中湯の主な適応疾患としてイレウス、便秘、機能的消化管障害である過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)が考えられている。そこで、IBS 動物モデルに見られる病態に大建中湯が効果的であるという仮説を検証した。ラットに対し、ポリエチレン製バッグを肛門から直腸に挿入・固定し、バロスタットにより伸展刺激を負荷した。同時に外腹斜筋に埋め込んだ電極により筋電図を導出し、大腸伸展刺激に対する知覚反応(visceromotor response: VMR)を見た。あらかじめ大建中湯を前投与し、vehicle のみの投与群と比較した。伸展刺激により刺激強度依存的な VMR が認められた。中から強度の刺激である 40、60、80mmHg 負荷時に、vehicle 投与群に比し大建中湯投与群の VMR が有意に低かった ($p < 0.05$)。段階的伸展刺激に対する平滑筋の圧-容量曲線は、vehicle 投与群、大建中湯投与群で有意な差は認められなかった。さらに、血漿 ACTH ならびに血清 corticosterone、高架式十字迷路負荷に対する不安反応においても vehicle 投与群、大建中湯投与群で有意な差は認められなかった。大建中湯が大腸伸展刺激誘発性の消化管知覚を減弱することが明らかになった。このことから、機能的消化管障害、特に内臓痛覚過敏を有する IBS 患者に大建中湯が有効である可能性が示された。IBS の有病率は高齢者において高い傾向にある。機能的消化管障害に対する漢方薬による治療法の開発は、高齢者の心身機能改善及び医療費削減の観点からも意義があると考えられる。

A. 研究目的

大建中湯 (Dai-kenchu-to; DKT) は、人参、山椒、乾姜の3種の生薬と膠飴からなる漢方薬である。人参は吸収されて効力を発揮し、消化管運動亢進作用を有する。胃粘膜・腸管に直接作用する山椒は、抗痙攣作用を有し、乾姜は、鎮痛作用、腸管輸送促進作用、抗消化性潰瘍作用、膠飴は、軟便化作用、栄養補給作用を有する。また、これらの物質からなる大建中湯の薬理作用として、抗炎症作用、消化管運動調節作用、消化管血流増加作用が挙げられる。以上の作用から、大建中湯の主な適応疾患としてイレウス、便秘、機能性消化管障害である過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)が考えられている。近年、疫学研究により、代表的な機能性消化管障害である IBS の有病率が、高齢者においても高い傾向にあることが示された。大建中湯の消化管機能に対する効果を検討することは、高齢者の福祉にとって有用であると考えられる。

大建中湯による抗炎症作用は、cyclooxygenase-2 (COX-2) の発現を抑制することで得られることがわかっている。また、大建中湯の消化管運動調節作用は、acetylcholine (Ach)、5-hydroxytryptamine (5-HT_{3, 4}) の増加、消化管血流増加作用は Calcitonin gene-related peptide (CGRP)、Ach の増加を介していると報告されている。これらの先行研究は、大建中湯の消化管への作用が 5-HT₄、CGRP を介している可能性を示している。下部消化管において 5-HT₄ は、消化管運動亢進作用 (CGRP、Ach を介する)、CGRP 放出促進作用を有する一方で、大腸伸展刺激に対する反応の減弱作用も有する。同様に、CGRP も消化管運動亢進作用と大腸伸展刺激に対する反応の減弱作用を有する。大腸伸展刺激は、下部消化管刺激に対する知覚過敏・運動亢進といった異常な反応を分析する手法としてよく用いられている。実際に、IBS 患者は、健常者に比し大腸伸展刺激に対する知覚閾値が低下していることがわかっている。また、精神的ストレス負荷によって、健常者の大腸伸展刺激に対する痛覚は増悪する。ラットを用いた実験では、大腸伸展刺激を負荷する前に、拘束ストレスを負荷すると、大腸伸展刺激に対する反応性が亢進する。5-HT₄ および CGRP が大腸伸展刺激に対する反応を減弱させることから、これらを介して作用を発揮している大建中湯も大腸伸展刺激に対する下部消化管反応を抑制すると仮説を立てた。

また、ストレスおよび大腸伸展刺激に対する大腸運動・知覚の変化に深く関与する物質として 5-HT₄ および CGRP の他に CRH が挙げられる。さらに、大腸伸展刺激は、消化管運動・知覚のみならず不安などの情動を惹起する。CRH