

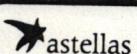
日本消化器病学会雑誌

Japanese Journal of Gastroenterology



The Japanese Society of Gastroenterology
Tokyo Japan

第48回
日本
消化器病
学会大会
抄録集



アステラス製薬株式会社
図書室



1000031929

Vol.103 Supplement September 2006

消P-381

潰瘍性大腸炎におけるadvanced glycation end products (AGEs) および receptor for AGE (RAGE) の発現に関する検討

埼玉医大総合医療センター・消化器・肝臓内科¹⁾、防衛医大病院・2内科²⁾、染井クリニック³⁾、防衛医大・2内科⁴⁾、東京女子医大・1病理⁵⁾

○加藤 真吾¹⁾、伊藤 和郎²⁾、岩井 淳浩³⁾、三浦 総一郎⁴⁾、屋嘉比 康治¹⁾、小林 横雄⁵⁾

【目的】炎症などのように強い酸化ストレスが生じる条件下では、生体内に豊富に存在する糖は反応性の高いカルボニル化合物に変化し、蛋白質のアミノ基と非酵素的に反応し、advanced glycation end-products (AGEs) が生成される。AGEs受容体のひとつであるreceptor for AGEs (RAGE) はイムノグロブリン・スーパーファミリーに属し、糖尿病の合併症や慢性関節リウマチの病態形成に関与するとの報告がある。潰瘍性大腸炎は原因不明の炎症性腸疾患であり、その病態の発生にさまざまな酸化ストレスが影響する。しかし潰瘍性大腸炎におけるAGEs の役割についての検討はほとんどみられない。今回、われわれは潰瘍性大腸炎におけるAGEs およびRAGEの局在を免疫組織学的に検討した。**【方法】**潰瘍性大腸炎患者の生検および手術標本を用い免疫染色にて検討を行った。HE染色により炎症の程度の評価を、抗pentosidine抗体を用いてAGEs の評価を、抗RAGE 抗体を用いてAGEsレセプターの評価を行った。浸潤細胞の評価として抗myeloperoxidase(MPO)、CD45RO, CD20抗体を用いて、DNA酸化障害の評価として抗 8-OH-2-deoxyguanosine(8-OHdG)抗体を用いて検討した。コントロールには大腸癌患者の手術標本の健常部位を用いた。**【成績】**炎症部粘膜においてAGEsの一種であるpentosidineは上皮細胞に陽性像を示した。これと同時にDNA酸化障害である8-OHdGも上皮細胞に認められた。これに対しそのレセプターであるRAGEはMPO陽性である陰窓膿瘍(好中球)ならびに浸潤リンパ球に陽性像を示した。また、炎症部粘膜において上皮細胞にその発現の増加を認めた。**【結論】**潰瘍性大腸炎においてAGEsは上皮細胞に対し、酸化DNA障害を誘発するのみならず、各種浸潤細胞ならびに上皮細胞に対しそのレセプターであるRAGEを介して炎症を増悪させる可能性が示唆された。

advanced glycation end products RAGE

消P-382

腸管上皮細胞のToll-like receptor 2 制御と Cyclooxygenase-2 の関与

大阪大大学院・消化器内科学¹⁾、大阪大大学院・機能診断科学²⁾
○新崎 信一郎¹⁾、飯島 英樹¹⁾、柄川 悟志¹⁾、石井 修二¹⁾、入江 孝延¹⁾、垣内 佳美¹⁾、西田 勉¹⁾、安丸 正一¹⁾、村田 浩昭¹⁾、考藤 達哉¹⁾、辻井 正彦¹⁾、辻 晋吾¹⁾、川野 淳²⁾、林 紀夫¹⁾

【目的】腸管上皮細胞にはToll-like receptor (TLR) が発現し自然免疫機構の重要な役割を担っている。TLRのうちTLR 2 はグラム陽性菌細胞壁のリボ蛋白質を認識するが、その制御については不明な点が多い。一方Cyclooxygenase(COX)-2 が炎症性腸疾患(IBD) の病態に関与する可能性が示唆されている。今回我々はCOX-2 がTLR 2 を制御する可能性について検討を行った。**【方法】**ヒト大腸上皮細胞株Caco-2 にCOX-2 を強制発現させ(Caco-2 -COX-2)、TLR 2 mRNA量を定量RT-PCR法で測定した。COX-2 を高発現するヒト大腸上皮細胞株HT-29 のCOX-2 遺伝子をsiRNAで抑制し(HT29-ci) 同様の検討を行った。Caco-2 -COX-2 や、Prostaglandin(PG)E 2 存在下のCaco-2 をTLR 2 リガンド(Pam 3 CSK 4)で刺激し、培養上清中IL-8 濃度をELISA法で測定した。Caco-2 をPGE 2 やPam 3 CSK 4で刺激し、細胞増殖能をWST-8 assayで、アポトーシスの程度をAnnexin V陽性/propidium Iodide (PI)陰性細胞としてFlow cytometryで検討した。**【成績】**Caco-2 -COX-2 はMock細胞に比べてTLR 2 mRNA量が有意に増加し、Caco-2 -COX-2 にCOX-2 選択阻害薬(Etodolac)を投与するとその発現量は低下した。さらにHT29-ci細胞はMock細胞に比べてTLR 2 mRNA量が有意に低下した。TLR 2 発現が高かったCaco-2 -COX-2 をPam 3 CSK 4で刺激すると、Mock細胞に比べてIL-8 産生が増加した。PGE 2 単独刺激ではCaco-2 のIL-8 産生に変化は見られなかったが、PGE 2 とPam 3 CSK 4 同時投与ではPam 3 CSK 4 単独投与に比べIL-8 が有意に增加了。Caco-2 をPGE 2 やPam 3 CSK 4 で刺激しても増殖能やアポトーシスの程度は変化しなかった。**【結論】**腸管上皮細胞においてCOX-2 がPGE 2 を介してTLR 2 の発現を制御し、自然免疫系に影響を及ぼしている可能性が示唆された。またCOX-2 を介したTLR 2 のシグナルが細胞増殖やアポトーシスには影響を与えないことが明らかとなった。

COX-2

TLR 2

消P-383

光ストレス負荷におけるTNBS colitis増悪機序の検討：Corticotropin-releasing factor (CRF) とアドレナリンの関与について

国立精神・神経センター国府台病院¹⁾、明治乳業(株)・食機能科学研究所²⁾

○上原 広嗣¹⁾、内田 勝幸²⁾、天野 智文¹⁾、真坂 彰¹⁾、大和 澤¹⁾

【目的】炎症性腸疾患(IBD) はストレス負荷時に容易に再燃・増悪することで知られているが、この機序は十分解明されていない。我々はラットTNBS colitisが光ストレス負荷により増悪することを報告してきた。今回この機序を明らかにすることを目的に、ストレス関連ホルモンとされるCorticotropin-releasing factor (CRF)、ACTH、コルチゾールと、自律神経系のアドレナリン、およびセロトニンの関与を検討した。**【方法】**SDラットにおいてTNBS colitisを作成後、24時間明視下に置く光ストレス負荷を連日行い、10日に潰瘍の大きさをulcer index (UI) にて評価した。次に光ストレス負荷時のホルモン動態を調べるためにday 3, 10, 17の血中CRF、ACTH、コルチゾールを測定した。またday 1, 3, 10, 17におけるアドレナリンおよびセロトニンの一日前尿中排泄量を測定した。**【成績】**UIはコントロール群に比し、光ストレス負荷群において有意に高値を示した(14mm 2 vs. 57mm 2, p < 0.05, N = 6)。血中CRF、ACTH、コルチゾール濃度はday 3, 10, 17のいずれにおいても有意な変化は認めなかった。尿中アドレナリン排泄量はday 1においてのみストレス負荷群で有意な上昇を認めた(0.28 + 0.05 pg/mg vs. 0.49 + 0.22 pg/mg, p < 0.05, N = 7)。尿中セロトニンは変化を認めなかった。**【結論】**光ストレス負荷は、TNBS colitisにおける潰瘍を有意に増悪させた。光ストレス負荷にCRFは変化せず、アドレナリンは早期に有意の上昇を認めたことから、光ストレス負荷においては自律神経系がTNBS colitis の増悪因子の一つとして作用している可能性が示唆された。

光ストレス負荷

TNBS colitis

消P-384

クローン病の腸管狭窄機序におけるエンドセリンのリガンド・レセプター系の関与

大阪市立大大学院・病理病態学¹⁾、大阪市立大大学院・消化器器官制御内科学²⁾

○末包 剛久^{1,2)}、伊倉 義弘¹⁾、有元 純子^{1,2)}、大澤 政彦¹⁾、渡辺憲治²⁾、押谷 伸英²⁾、樋口 和秀²⁾、荒川 哲男²⁾、上田 真喜子¹⁾

【目的】血管作動性物質であるエンドセリン-1 (ET-1) は、強力な血管収縮作用の他、平滑筋細胞の遊走・増殖作用を有しており、炎症後の組織修復にも深く関与すると考えられている。ET-1 は組織局所においてET変換酵素(ECE) により産生され、特異的受容体であるET受容体タイプA(ET_A)、ET受容体タイプB(ET_B)を介し作用する。クローン病は全層性炎症を特徴とする病因不明の難治性炎症性腸疾患である。以前より、ラットTNBS大腸炎モデルを使用した実験では、ET-1 が粘膜傷害を促進することが報告されている。また、クローン病患者でも血漿ET-1 濃度が有意に上昇しているとの報告がある。しかし、現在までヒトのクローン病の病巣におけるETのリガンド・レセプター系の発現に関する研究報告はない。本研究ではクローン病の組織修復機序や腸管狭窄機序におけるET系の関与について免疫組織化学的に解析した。**【方法】**腸管狭窄をきたしたクローン病18例、正常対照として大腸腫瘍12例の外科材料の非腫瘍部より、凍結連続切片を作成した。これら凍結切片に、マクロファージ、好中球、Tリンパ球、平滑筋細胞、内皮細胞、ECE、ET_A、ET_Bに対する特異抗体を用いた免疫染色を施行し、比較検討した。

【結果】クローン病の腸管狭窄部位では、粘膜下層を中心として炎症細胞の集積や平滑筋細胞の著明な増生が認められた。粘膜筋板、固有筋層、血管壁に加え、この粘膜下層に増殖した平滑筋細胞には、ECEの他、ET_AとET_Bのを発現が認められた。また、血管内皮細胞もECE、ET_Aを発現していた。更に、炎症巣に集積したマクロファージにもECE、ET_A、ET_Bの発現を認めた。**【結論】**クローン病の腸管狭窄部位では、ET系の著明な発現増強が認められた。クローン病の炎症の進展、線維化、および腸管狭窄のメカニズムにおいて、ETのリガンド・レセプター系が重要な役割を果たしていることが強く示唆された。

エンドセリン

クローン病

消P-149

グルタミン酸は胃排出を調節する

群馬大大学院・病態制御内科学¹⁾、群馬大附属病院・光学医療診療部²⁾
 ○財 裕明¹⁾、草野 元康²⁾、下山 康之²⁾、前田 正毅¹⁾、樋口 達也¹⁾、名越 淳人¹⁾、栗林 志高¹⁾、河村 修¹⁾、森 昌朋¹⁾

【目的】グルタミン酸は口腔内の味覚受容体と結合し味神経を活性化させ、うまみ感覚を起こさせることから栄養学的に蛋白摂取のマーカーとしての役割が考えられている。我々は、日常的に摂取している濃度のグルタミン酸が胃排出に与える影響を調べた。【方法】健常成人を対象とした。400 kcal/400 mlに調整された、高蛋白食(dextrin 12.5%、casein-calcium 12.5%)と炭水化物食(dextrin 25%)、水を使用し、Monosodium L-glutamate (MSG: 0.5% w/v, Ajinomoto Co., Inc., Japan)添加群と無添加群に分け、¹³C呼気試験による胃排出測定を行った。また、【成績】1) 高蛋白食摂取群では、有意なt_{1/2 ex}の短縮、GECの上昇がMSG投与群で認められた(p<0.05)。n=10 2) 炭水化物食摂取群では、胃排出に有意な差はなかった。n=9 3) 水摂取群では胃排出に有意な差はなかった。n=9 【結論】グルタミン酸は水、および炭水化物の胃排出には影響を与えない、高蛋白質含有食の胃排出を促進した。これは、グルタミン酸が胃排出を調整することを示した初めての報告である。グルタミン酸は蛋白質の効率的な消化吸収を行う上で、重要な役割を果たしていることが示唆される。

胃排出

グルタミン酸

消P-151

維持透析中の慢性腎不全患者における、胃運動機能および消化器症状の検討

名古屋市立大大学院・臨床病態内科学

○安達 啓、神谷 武、鹿野 美千子、平子 真、松久 映理子、小林 由佳、翠 尚子

【背景および目的】慢性腎不全患者では、食思不振、嘔気、腹痛、便秘など種々の消化器症状がみられる。我々は、透析導入直前の末期腎不全患者では胃運動機能の低下を認め、これが嘔気、上腹部痛などの上部消化管症状発現の一つの要因であることを報告してきた。今回、維持透析中の慢性腎不全患者を対象に胃運動機能を測定し、消化器症状との関係もあわせて検討することを目的とした。【方法】対象は、6ヶ月以上維持透析療法をうけている慢性腎不全患者21名(男16名、女5名、39-85歳)、および健常ボランティア12名(男8名、女4名、34-81歳)である。胃運動機能の測定には、経皮的胃電図と¹³C-アセテート呼気試験による胃排出能検査を用いた。腎不全患者には、質問紙法を用いて自覚する消化器症状を定量化し、胃運動機能との相関を検討した。【成績】自覚症状アンケートでは、21名中8名は無症状であった。ごく軽度の上部消化管症状を呈したのは8名で、中等度以上の症状を認めたのは5名のみであった。胃電図の% of normogastria (2-4 cpmの正常波が、全波形中に占める割合)は、空腹期では腎不全群が健常者群に比し有意に低下していた。しかし食後期の% of normogastria、食前食後のパワー比は、両群間に有意差はなかった。胃排出能のパラメーターであるT_{1/2}、Tlagは、腎不全群と健常者群の間に有意差を認めなかった。症状スコアと胃運動機能のパラメーターの間には、有意な相関を認めなかった。【結論】維持透析中の慢性腎不全患者では、消化器症状の出現頻度はさほど高くなく、また胃運動機能異常は空腹期にのみ認めた。この結果より慢性腎不全患者の胃運動機能異常は、透析療法により改善する可能性が示唆された。

慢性腎不全

胃運動機能

消P-150

ペクチンと寒天の液体食胃排出能に与える影響

帝京大附属病院・内科

○安食 元、長澤 邦隆、大崎 由佳子、堤 浩子、阿部 浩一郎、川上 知孝、齊藤 正樹、山本 貴嗣、佐仲 雅樹、石井 太郎、田中 篤、久山 泰、滝川 一

【目的】食物繊維は胃排出能を遅延させ、食後血糖の上昇を抑制するとの報告されている。そこで、今回我々はペクチンと寒天が液体食胃排出能と食後血糖に与える影響を検討した。【方法】21~33歳の健常正常人男性10名において、¹³C-酢酸呼気試験を、無作為に割り付けた順番で3回施行した。各呼気試験における試験食は450 kcal/500 mlに調整した液体食(ラコール)で、食物繊維なし、ペクチン入り、寒天入りの3種類とした。呼気検体は6時間にわたって採取した。血糖は食前と食後180分まで測定した。胃排出速度は、最高呼気¹³CO₂排泄速度到達時間(t_{max})と半量¹³CO₂累積排泄時間(t_{1/2 b})で評価した。【結果】ペクチンと寒天は有意に胃排出を遅延させた。血糖には有意な変化は認められなかったが、寒天には血糖上昇を抑制する傾向がみられた。【結論】ペクチンと寒天は液体食胃排出能を遅延させるが、食後血糖には影響しなかった。

胃排出

食物繊維

消P-152クエン酸モサブリドのラット胃排出に対する¹³C酢酸呼気テストを用いた検討：用量別および代謝物を含めた検討

国立精神・神経センター国府台病院・消化器科¹⁾、東京慈恵会医大・消化器・肝臓内科²⁾、明治乳業(株)・食機能科学研究所³⁾

○天野 智文¹⁾、内田 勝幸³⁾、上原 広嗣¹⁾、木村 貴純²⁾、真坂彰¹⁾、大和 滉¹⁾

【目的】選択的5HT₄アゴニストであるクエン酸モサブリドは、臨床的に既にFunctional Dyspepsiaに対し有用性が示されている。その一つの機序として胃排出の亢進があげられるが、用量別の検討は十分なされていない。今回ラット呼気テストを用い、クエン酸モサブリドの用量別の胃排出に及ぼす影響、さらに代謝物であるM1の影響を検討した。【方法】既報のごとくSDラットに¹³C酢酸を混じたラコールを胃内投与し、覚醒下の生理的状況にてデシケーターの中に置き、呼気を吸引ポンプにて採取した。採取時間は70分までは5分毎に、以後20分、30分後の計120分間とした。クエン酸モサブリドを0.1、0.3、1、3、10、30mg/kgの各用量で投与し、呼気中の¹³CO₂の最高濃度(Cmax)、最高濃度到達時間(Tmax)、AUCをコントロール群と比較した。また、クエン酸モサブリドの代謝物であるM1を19.4、64.1mg/kgの各用量で投与し、同様に評価した。【結果】クエン酸モサブリド投与用量0.3、1、3mg/kgまでは用量依存性にCmax、Tmax、AUCは有意に増加した(1mg/kg、Cmax: 271.2±7.5 vs 339.3±12.5, p<0.01, N=4)。しかし10、30mg/kgでは逆にCmax、Tmax、AUCは低下した(30mg/kg、Cmax: 309.1±34.1 vs 178.9±15.8, p<0.01, N=4)。またM1投与にても同様に各指標は低下した。【結論】クエン酸モサブリドは、至適量では胃排出を促進させ、過度な量では逆に低下させることが示された。この要因として、胃排出低下に働く代謝物の存在が示唆された。

クエン酸モサブリド

胃排出

消P-473

無機水銀の誤嚥後に虫垂炎を認めた1例

中村馬病院・内科

○本田 徹郎, 村瀬 邦彦, 糸瀬 薫

【目的】誤飲した無機水銀が虫垂に貯留し病理学的に虫垂炎を認めめた1症例を経験したので報告する。【方法】34歳、男性、自殺企図にて大量の睡眠薬の服薬後に約5ccの無機水銀を誤飲し、当院救急外来を受診した。受診時の緊急上部消化管内視鏡にて十二指腸球部に灰白色の水滴状の無機水銀の遺残が認められ、洗浄にて十二指腸下行脚へ移動した。その後、無機水銀の体外への排出までの過程を腹部レントゲン写真にて追跡した。【成績】入院時の腹部レントゲン写真にて小腸及び大腸に散在性に無機水銀の貯留を認め、第2病日の腹部レントゲン写真ではすべての無機水銀は大腸に移行していた。第4病日には大部分の無機水銀は排便と共に体外に排出されたものの、無機水銀の一部が虫垂への貯留（残存）する像を認めた。腹部症状および炎症反応（白血球4300、CRP 0.05mg/dl）は認めなかつたものの今後、虫垂炎の発症の危険性があると考え本人と相談した結果、予防的に虫垂切除術を施行した。切除虫垂には無機水銀が貯留しており、病理学的にも多核白血球、リンパ球、フィブリソームの滲出、粘膜上皮の多核白血球の浸潤、粘膜層から下層にかけてのリンパ球増生及びリンパ濾胞形成を認め虫垂炎と診断された。【結論】一般的に無機水銀は毒性が強い有機水銀と異なり消化管からの吸収率は低く、少量の摂取で問題となることはないと言われている。今回の症例のように誤飲した無機水銀が虫垂に貯留し発症性に虫垂炎を併発することもあるため無機水銀の誤飲後は腹部レントゲン写真による排泄過程を観察する必要があると考えられた。

無機水銀

虫垂炎

消P-474

木クレオソートの止瀉作用についての新しい知見

大幸薬品（株）

○伊藤 雅文, 柴田 高

【目的】正露丸[®]の主成分である木クレオソートは消化管内の殺菌効果により止瀉作用を発現すると認知してきた。そこで木クレオソートの止瀉効果を検討する目的で殺菌作用と消化管内の異常分泌抑制並びに異常運動抑制について評価し、あわせてロペラミドとの比較を行なった。【方法】殺菌効果については日本化学療法学会基準に準じ、菌体7種類の最小発育阻止濃度(MIC)と最小殺菌濃度(MBC)を測定した。分泌抑制効果については毒素原性大腸菌産生毒素が誘導するウサギ回腸での腸液分泌亢進、Cl⁻チャネル発現細胞での膜透過型cAMP誘発のCl⁻流出、そして空腸または結腸の平滑筋層剥離切片におけるアセチルコリン誘発の分泌亢進について評価した。消化管運動抑制効果についてはガラスピーズ挿入刺激による結腸運動亢進と結腸または空腸の正常運動について非拘束動物で評価した。臨床効果については、ヒトの急性下痢症の改善効果について評価した。【成績】木クレオソートのMIC、MBCともに2-4mg/mlの範囲であり、臨床用量では消化管内、血中ともこれには達しない濃度であった。木クレオソートは毒素原性大腸菌毒素による水分分泌、細胞透過型cAMP誘発のCl⁻チャネルからのCl⁻流出、空腸及び結腸切片におけるアセチルコリン誘発の分泌を抑制した。またガラスピーズによる結腸運動亢進を抑制したが結腸及び空腸の正常運動は抑制しなかった。一方ロペラミドは空腸及び結腸切片におけるアセチルコリン誘発の分泌を抑制したが結腸における水分分泌抑制効果は木クレオソートの方が有効であった。またガラスピーズによる結腸運動を抑制せず、正常な空腸運動を抑制した。臨床試験の結果“木クレオソートの腹痛改善効果はロペラミドよりも有効であり、下痢改善効果はロペラミドと同等である”であった。【結論】木クレオソートの止瀉効果は下痢を引き起こす原因菌の殺菌によるものではなく消化管の水分分泌抑制作用と結腸における消化管運動抑制作用の両方がその本態であり、特に消化管運動に対しては興奮した消化管を正常な状態に戻す作用のあることが示唆された。

木クレオソート

消化管運動

消P-475

Urocortin Iのラット結腸神経性弛緩・収縮に及ぼす影響

東京慈恵会医大・消化器・肝臓内科¹⁾, 国立精神・神経センター国府台病院・消化器科²⁾○木村 貴純¹⁾, 鳥居 明¹⁾, 天野 智文²⁾, 上原 広嗣²⁾, 真坂 彰²⁾, 大和 滋²⁾

【目的】Urocortin I(UcnI)は、ストレス関連ホルモンとされるCorticotropin-releasing factor(CRF)と45%の同様性を持つneuropeptideであり、CRFと受容体を共有し、中枢においては同様の作用を有する。UcnIは中枢以外にも消化管の粘膜上皮、神経叢、マクロファージ等に発現している。腹腔内投与にて胃排出時間の延長、大腸通過時間の短縮が報告されており、UcnIが消化管運動機能に影響を及ぼす可能性が推察される。今回UcnIの、ラット結腸における神経性弛緩および収縮に及ぼす影響を検討した。【方法】SDラット結腸（肛門縁より約3cm）の平滑筋組織片をオーガンバス内に懸垂し、輪状筋方向の張力をforce transducerにて測定した。また経壁神経電気刺激(EFS) (10Hz, 30秒)を加え、神経性弛緩(on relaxation)および収縮(off contraction)を誘発した。これらに対するUcnI (10^{-7} , 3×10^{-7} , 10^{-6} M)の影響を検討した。またatropine(10^{-5} M)、L-NAME (10^{-4} M)の存在下にて同様の検討を行った。【成績】UcnIにより、ラット結腸輪状筋におけるphasic contractionは濃度依存性に上昇を認めた(controlに比し 10^{-7} M: $160 \pm 44\%$ 、 3×10^{-7} M: $219 \pm 90\%$ 、 10^{-6} M: $237 \pm 82\%$ 、各々p<0.01, N=8)。EFSによるOff contractionも濃度依存性に有意な上昇を認めた(10^{-7} M: $118 \pm 20\%$ 、 3×10^{-7} M: $133 \pm 16\%$ 、 10^{-6} M: $155 \pm 25\%$ 、各々p<0.05, N=8)。Atropineはコントロールに比しoff contractionを低下させたが、atropine存在下では、UcnIの影響は消失した(N=8)。またL-NAMEによりoff contractionは上昇したが、この存在下にてもUcnIの影響は抑制されず、有意に上昇を認めた(L-NAME投与後に比し 10^{-6} M: $140 \pm 23\%$ 、p<0.01, N=5)。【結論】以上の結果よりUcnIはラット結腸神経叢に於いて主としてAch遊離を促進させ、収縮を増強させることが示唆された。

urocortin

腸管運動

消P-476

刺激性下剤の大腸運動に対する部位特異的作用とその壁叢内機序

千葉大大学院・腫瘍内科学

○小林 倫子, 尾高 健夫, 山口 武人, 鈴木 拓人, 瀬座 文香, 乾 俊, 稲所 宏光

【目的】慢性便秘における刺激性下剤の長期使用は、薬物耐性をきたし便通コントロールを困難とさせることが少なくない。しかし、刺激性下剤の薬理学的な作用機序は現在なお不明である。今回、刺激性下剤が消化管の自動運動に対してどのように作用するかを観察し、その薬理学的作用を明らかにする目的で検討を行った。【方法】ddy系マウスにsennoside A 30mg/kgを経胃的に投与した。粘液便あるいは軟便を確認した後、投与より5時間後に大腸を摘出した。摘出標本をKrebs-Henseleit solutionに静置し、その自発運動を部位別にisotonic transducer(縦走筋方向の収縮)、pressure transducer(輪走筋方向の収縮)を用いて記録した。さらに、ICC (interstitial cells of Cajal: カハール介在細胞)の運動を抑制させた低温条件(25°C)、およびatropine、phentolamine、propranolol、L-NNA、tetrodotoxinと反応させ、神経遮断条件での自発運動の変化についても観察した。【成績】Sennoside A投与群では、縦走筋の運動に対して大腸のproximal (P) およびmid-proximal (MP)とも対照群と比べて顕著な影響は見られなかった。一方、輪走筋の運動に関しては、Pでは周波数の抑制傾向と振幅の有意な抑制が見られ、またMPでは周波数と振幅の促進傾向が見られた。後者の反応は低温条件によりカハールの介在細胞の活動を抑制しても変化がなく、神経遮断条件(NANC + TTX)にするとほぼ消失した。【結論】刺激性下剤の投与5時間後の摘出大腸において、縦走筋と異なり、輪走筋ではPとMPの部位差における影響が観察された。また、MPの輪走筋における亢進作用は、主としてコリン作動性機序を介していることが推測された。

刺激性下剤

大腸自動運動