

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21790618

研究課題名（和文）ラット水浸拘束ストレスモデルにおける SSRI、SNRI の大腸運動への効果

研究課題名（英文）Effects of SSRI and SNRI on colonic motility under the water immersion stress in rats.

研究代表者

佐藤 研（SATO KEN）

弘前大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40396403

研究成果の概要（和文）：拘束ストレス単独と比較して、水浸拘束ストレスでは有意に大腸内圧が亢進し、SSRI、SNRI 投与にて、ストレス負荷による消化管運動の亢進は抑制され、慢性投与で効果の持続、作用の増強が確認できた。ストレスによる消化管運動亢進に対して、SSRI、SNRI の有効性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We suggested that the chronic administration of SSRI and SNRI might reduce the colonic motilities under stress condition.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、内科学一般（含心身医学）

キーワード：水浸拘束負荷・大腸内圧・消化管運動・SSRI・SNRI

1. 研究開始当初の背景

(1) 過敏性腸症候群（IBS）の有病率は一般人口の約6～15%と頻度の高い消化管疾患であり、quality of life (QOL) の障害により経済的損失もかなりの規模になることが明らかにされていることから、欧米を中心にIBSの病因、病態および治療についての研究が進められている。青森県の一般住民を対象に行った

調査でもIBSの有病率は約7～10%であり、日本においてもIBS症状を有する人の割合は少ない。

(2) IBSの病態生理については、研究の進歩がめざましく、消化管の運動異常、内臓知覚過敏、脳腸相関の他、感染性腸炎後の発症などが解明されつつある。また、治療においても、最近になり、男性の下痢型に対して、セロト

ニン5HT₃受容体拮抗薬であるラモセトロンが発売となり、従来の治療薬に加え、治療選択の幅が広がってきた。しかし、今だ未解明の部分も多く、今後の更なる研究が必要とされる分野である。

(3)三環系抗うつ薬は、うつの症状の有無にかかわらず、内臓知覚過敏の改善効果を有するため、IBSの治療に用いられているが、近年、SSRIである、ParoxetineがIBSの全般性改善度の改善効果があったとの報告があった。IBSはうつとの合併率が高いことを考えると、臨床上、SSRI、SNRIを併用するケースも十分考えられる。様々なストレス条件下にて、腸管運動は亢進するが、ストレスによって亢進した腸管運動に対するSSRIおよびSNRIの作用については、検討が不十分である。今日までの、ストレス負荷および薬剤投与による大腸運動の評価についての報告例の大半は、動物実験においては、便の性状や便のペレットの数、大腸通過時間を評価したものであり、意識下に負荷を行い、リアルタイムに大腸運動を検討した研究は少ない。

2. 研究の目的

過敏性腸症候群のような機能性消化管障害では、様々な刺激に対して消化管は過剰反応を示し、ストレスが加わると症状は増悪する。IBSの病態生理として研究されている消化管の運動異常および脳腸相関に着目し、ラットのストレスモデルを考案した。ストレスによる大腸の異常運動の観察および薬剤による運動の変化を記録、解析することで、ストレス条件下における腸管運動をリアルタイムで観察、記録することができる。SSRI、SNRI投与後の腸管運動の変化の観察を行い、薬剤の影響について考察することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)SD系ラットで週齢24週程度、体重600g前後の雄性ラットおよび体重350g前後の雌性ラットを用い、コントロール群、三環系抗うつ薬、SSRI、SNRI投与群に分けた。絶食後、薬剤を投与しないコントロール群には蒸留水2mlのみ、その他の薬剤に関しては蒸留水2mlに溶解し、胃管ゾンデを用いて強制経口投与し60分後に測定を開始した。薬剤の投与については、SSRIはparoxetine、fluvoxamine、SNRIはmilnacipranを用いた。

(2)測定方法は、エーテルにて吸入麻酔を行なった後、圧トランスデューサーであるMIKROTIP (MIKRO-TIP, model SPS-350, Millar Instrument Inc., Houston, Texas, USA)を経肛門的に挿入し、先端の圧受容体の位置が肛門から3cmのdistal colonに位置するように固定した。ラットをネットでラッピングし、拘束した状態で、覚醒後に意識下にて室温で大腸内圧を1時間測定し、引き続き、拘束した状態のまま、ストレス潰瘍モデルに準じて、水温20℃の水に剣状突起まで浸して、さらに1時間大腸内圧を測定した。それぞれについて、得られた大腸内圧曲線から、15分間のArea under curve (AUC)を求めて、運動係数 (Motility Index :MI)を算出した。統計学的検定は、分散分析などを用い、危険率5%未満を有意とした。

(3)水浸直後の5分間は大腸内圧が著しい変動を示すが、水浸直後の直接的な影響と判断し、水浸負荷後のMIは負荷5分後以降から15分ごとに計測した。水浸負荷前の15分間のMIを(S0)、水浸負荷後のMIを負荷後5~20分(S1)、負荷後20~35分(S2)、負荷後35~50分(S3)としてそれぞれ算出

し、比較することとした。薬剤を投与しない群を前値とし、各薬剤負荷群と比較し、また各薬剤間の比較も行った。

4. 研究成果

(1) 前値群では、S0 に比べ S1 は有意に上昇 ($p < 0.01$) した。また S3 では S1 に比べ有意に低値を示した。paroxetine 投与群では、投与初日から S0 と S1 間に有意差はなくなり、7 日目、14 日目も同様であった。fluvoxamine 投与群では、投与初日と 7 日目では S0 と S1 間に有意差がなかったが、14 日目では S1 が有意に高値を示した。milnacipran 投与群では、投与初日では S0 と S1 間に有意差がなかったが、7 日目では S1 が有意に高値を示した。14 日目では再び差は認められなくなった。

前値群では、S0 に比べ S1 は有意に上昇した。また S3 では S1 に比べ有意に低値を示した。paroxetine 投与群では、投与初日から S0 と S1 間に有意差はなくなり、7 日目、14 日目も同様であった。fluvoxamine 投与群では、投与初日と 7 日目では S0 と S1 間に有意差がなかったが、14 日目では S1 が有意に高値を示した。milnacipran 投与群では、投与初日では S0 と S1 間に有意差がなかったが、7 日目では S1 が有意に高値を示した。14 日目では再び差は認められなくなった。

(2) S0~S3 のそれぞれにおいて、前値と各薬剤を比較したところ、S0 においては、paroxetine 投与群、fluvoxamine 投与群では有意差は認めなかったが、milnacipran 投与群では、14 日目に有意差を認めた。S1 においては、paroxetine 投与群、milnacipran 投与群では、初日から有意に低値となり、7 日目、14 日目にも有意に低値であった一方、fluvoxamine 投与群では、初日から有意に低値を示し、7 日目、14 日目も有意に低値を示

したものの、p 値は 0.05 未満にとどまった。S2 においては、milnacipran 投与群では 7 日目から有意に低値を示し、14 日目でも有意に低値を示した。paroxetine 投与群、fluvoxamine 投与群では 14 日目に有意に低値を示した。S3 では milnacipran 投与群で 14 日目に有意に低値を示したが、paroxetine 投与群、fluvoxamine 投与群では有意差は認めなかった。

(3) 各薬剤間での比較を行ったところ、milnacipran 14 日目の S1 と fluvoxamine 14 日目の S1 で有意差を認めたが、その他の薬剤間においては有意差を認めなかった。milnacipran は paroxetine、fluvoxamine に比べ、有意差は認めなかったものの、投与 1 日目の大腸運動抑制効果は弱い傾向があり、7 日目、14 日目になると逆に強く抑制する傾向があった。

(4) 前値と比較すると 3 剤ともに投与 1 日目から有意に腸管運動抑制効果が認められた。抗うつ効果が出現するまでに 2 週間程度かかるといわれているが、今日までの報告では副作用としての消化器症状は投与後速やかに出現するケースが多く、消化管に対する直接作用によるが推察される。

(5) milnacipran は paroxetine、fluvoxamine に比べ、投与 1 日目の大腸運動抑制効果は弱い傾向があったが、7 日目、14 日目になると逆に強く抑制する傾向があった。これは SNRI のノルアドレナリンによる消化管運動抑制作用の影響があるのではないかと思われる。Paroxetine は抗コリン作用があり、Fluvoxamine に比べ抑制効果が強いことが予想されたが、有意差は認められなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① 佐藤 研、福田眞作、檀上和真、一般住民における IBS の有病率とライフスタイル、心理社会的背景との関連、消化器内科、査読無、53 巻、2011、P476-481.

[学会発表] (計 2 件)

- ① 佐藤 研、福田眞作、檀上和馬、一般住民における IBS の有病率とライフスタイル、心理社会的背景との関連 ― 3 年間の調査を通して―、JDDW 2010 (第 52 回日本消化器病学会総会)、2010、横浜.

[図書] (計 1 件)

- ① 佐藤 研 (分担)・福土 審 編、日本医事新報社、IBS 診療 Q&A 2011、

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 研 (SATO KEN)

弘前大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40396403