

自己評価報告書

平成23年 4月15日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20590693

研究課題名 (和文) 過敏性腸症候群における食物不耐性の役割と蛋白分解酵素薬の有効性に関する検討

研究課題名 (英文) A role of food intolerance and effect of protease inhibitor in patients with irritable bowel syndrome (IBS)

研究代表者

金澤 素 (KANAZAWA MOTOYORI)

東北大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：70323003

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科学一般 (含心身医学)

キーワード：過敏性腸症候群、食物不耐症、消化管生理

1. 研究計画の概要

(1) 過敏性腸症候群 (IBS) の病態生理に炎症・免疫異常が何らかの役割を果たしているのではないかと考えられている。消化管炎症・免疫異常の結果として食物不耐性が存在している可能性がある。

①食物不耐性を有する IBS 患者は重症であるかどうかを確認する。

②食物不耐症例の特異的な病態を調査する。

(2) 通常の IBS 治療では改善しにくい患者は少なくない。

①蛋白分解酵素阻害薬であるメシル酸カモスタットの IBS 患者に対する治療有効性を確認する。

②メシル酸カモスタットの IBS 患者における消化管機能に及ぼす影響を調査する。

2. 研究の進捗状況

(1)

①医療機関を受診中の Rome 診断基準を満たす IBS 患者 140 例を対象として、アンケート調査を行った。症状のために食事回避をしている患者 (少なくとも中程度以上「腹部症状のために食事に気をつけなければならない」患者、75 例) は、そうでない患者に比較して、有意に重症度スコアが高値 ($p < 0.01$) であり、QOL スコアが低下 ($p < 0.01$) し、過去 1 年間の受診回数も有意に多かった ($p < 0.01$)。また、6 ヶ月間の追跡調査でも、その傾向は同様だった。以上より、通常の治療を行っても、食物不耐性がある IBS 患者の症状は十分に改善されない可能性があることが示唆された。食物不耐性を有すると考えられる IBS 患者は、そうでない患者に比較して重症であることを確認した。

②IBS 患者 32 例に対して消化管生理検査を施

行した。データ解析は未完であり、食物不耐症例の特異的所見を分析していない。

(2)

①32 例の IBS 患者に無作為にメシル酸カモスタットあるいはプラセボを 2 週間投与して、両群を比較した。その結果、カモスタット群において 16 例中 6 例に、プラセボ群で 16 例中 8 例に「治療による満足な改善」が認められ、両群の有効率には統計学的有意差が認められなかった。症状重症度、QOL についてもカモスタット群の有意な改善は示されなかった。臨床的には、14 日間のメシル酸カモスタットは IBS 患者の改善を導かなかった。

②IBS 患者 32 例に対して消化管生理検査を施行した。データ解析は未完であり、カモスタット群とプラセボ群の比較は行っていない。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

すでに測定を完了した患者の消化管機能について最終年度に分析する予定である。

4. 今後の研究の推進方策

当初の予定通り、研究期間内に以下の仮説を検証する。仮説 1: 食物不耐症が疑われる IBS 患者は、そうでない患者に比較して、免疫機能異常ならびに消化管運動の刺激反応性亢進の病態を示しやすい、仮説 2: メシル酸カモスタットは、IBS 患者に対して免疫異常ならびに corticotropin-releasing hormone (CRH) による大腸運動の過大な反応性亢進に対して改善効果を示す。

5. 代表的な研究成果

(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 52 件)

1. Kanazawa M, Hamaguchi T, Watanabe S, Terui T, Mine H, Kano M, Fukudo S. Site-specific differences in central processing of visceral stimuli from the rectum and the descending colon in men. *Neurogastroenterol Motil* 22: 173-180, 2010. 査読あり.
2. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 22: 512-519, 2010. 査読あり.
3. Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, Hamaguchi T, Kano M, Watanabe S, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Hongo M, Itoyama Y, Yanai K, Tashiro M, Aoki M. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage* 47: 946-951, 2009. 査読あり.
4. Suzuki H, Watanabe S, Hamaguchi T, Mine H, Terui T, Kanazawa M, Oohisa N, Maruyama M, Yambe T, Itoh M, Fukudo S. Brain activation covariates with changes in heart rate, heart rate variability and plasma catecholamines during rectal distention. *Psychosom Med* 71: 619-626, 2009. 査読あり.
5. Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI, Turner MJ, van Tilburg MA, Gangarosa LM, Chitkara DK, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol* 103: 2550-2561, 2008. 査読あり.

〔学会発表〕 (計 81 件)

1. Kanazawa M, Palsson OS, van Tilburg MA, Gangarosa LM, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. Motility response to colonic distention is increased in post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS). The 111th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, New Orleans, USA, 2010.5.4.
2. Kanazawa M, Tana C, Watanabe S, Palsson OS, Whitehead WE, Fukudo S. High-sensitive C-reactive protein may be one of blood biomarkers for visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome (IBS). The 110th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, Chicago, USA, 2009.5.30.
3. Kanazawa M, Palsson OS, van Tilburg MA, Turner MJ, Thiwan SIM, Gangarosa LM, Chitkara DK, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. A history of sexual abuse and catastrophizing have an impact on IBS symptom severity that is unrelated to psychological distress. The 110th Annual Meeting of American

Gastroenterological Association, Chicago, USA, 2009.5.30.

4. Kanazawa M, Palsson OS, Shinozaki M, Endo Y, Sagami Y, Shoji T, Hongo M, Fukudo S, Whitehead WE. Psychological distress and reassurance from physicians may affect reporting satisfactory relief in patients with irritable bowel syndrome. The 10th International Congress of Behavioral Medicine, Tokyo, 2008.8.30.
5. Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, Fukudo S. Effects of mosapride citrate, a 5-HT₄ receptor agonist, on rectosigmoid motor and sensory function in patients with irritable bowel syndrome. The 109th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, San Diego, USA, 2008.5.20.

〔図書〕 (計 18 件)

1. Kanazawa M, Fukudo S. Pathophysiology of irritable bowel syndrome with diarrhea. In: Wilson HM eds. *Diarrhea: Causes, Types, and Treatment*. Nova Science Publishers, Hauppauge NY, 2010, pp209-214.
2. 金澤素, 福土審. 17. 腹痛・腹部不快感への心身医学的対応. 本郷道夫編 *IBS診療の手引きー過敏性腸症候群の鑑別と治療ー*. ヴァン・メディカル, 東京, 2010, pp103-108.
3. Kanazawa M, Fukudo S. Is colonic hypersensitivity really a biological marker of irritable bowel syndrome (IBS)? A role of visceral sensitivity on pathophysiology of IBS. Chapter IV. In: Driggers JD and Pellegrin CA, eds., *Irritable Bowel Syndrome*, Nova Science Publishers, Hauppauge NY, 2009, pp155-162.
4. 金澤素, 福土審. *Functional Dyspepsia*. (浅香正博 編) 別冊日本臨床 消化管症候群 (第2版)ーその他の消化管疾患を含めてー 日本臨床社, 大阪, 2009, pp214-219.
5. 金澤素, 福土審. 過敏性腸症候群の病態生理. トピックス 内臓知覚過敏は存在するか? 松枝啓 編. *過敏性腸症候群の診断と治療ーRome III診断基準を踏まえた合理的アプローチー* 医薬ジャーナル社, 大阪, 2008, pp48-55.

〔その他〕

特記すべきことなし。