

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 5 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研究  
 研究課題名（英文） Role of Food Intolerance and Protease on Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome  
 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

研究成果の概要（和文）：過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome: IBS）患者に対して蛋白分解酵素阻害薬であるメシル酸カモスタット（600 mg/日）の有効性を自覚症状、内臓知覚、消化管運動、炎症免疫の観点からプラセボとの二重盲検法による無作為化比較試験を用いて評価した。その結果、メシル酸カモスタットは、IBS 患者の症状重症度、内臓知覚過敏、消化管運動反応、血中サイトカインに対して有意な変化を示さなかった。

研究成果の概要（英文）：Our aims were to determine whether camostat mesilate (600 mg/day), a synthetic protease inhibitor, changes visceral pain sensitivity and gastrointestinal motility and whether these changes affect clinical symptom severity in patients with irritable bowel syndrome (IBS). As a result, camostat mesilate has no effect on visceral sensitivity, colonic motility or serum cytokines compared with placebo in IBS patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：過敏性腸症候群・炎症免疫・内臓知覚・大腸運動

1. 研究開始当初の背景

(1) 過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome: IBS）の主要な病態生理として内臓知覚過敏、消化管運動機能異常が認められている。

(2) 急性胃腸炎発症後に高率に IBS を発症する頻度が高いことが示されている。このような病態は「感染後 IBS」と名付けられ、近年 IBS の病態生理における炎症免疫の関連性が

示唆されるようになった。

(2) IBS 患者の便中 serine-protease 活性は protease activated receptor 2 (PAR-2) を介して内臓知覚過敏性に関連していることが示唆されている (Gecse K, et al. Gut 2008)。

(3) 動物モデルにおいて、メシル酸カモスタット (30-100 mg/kg) は拘束ストレス後に誘発される内臓知覚過敏性亢進を低減させる

ことが報告されている (Zhao J, et al. Eur J Pharmacology 2011)。

## 2. 研究の目的

蛋白分解酵素阻害薬の1つであるメシル酸カモスタットは IBS 患者の内臓知覚過敏性ならびに大腸運動反応性を正常化させるとともに主症状を改善させるという仮説を検証した。

## 3. 研究の方法

(1) Rome III 診断基準を満たす IBS 患者 32 例 (女性 16 例、平均 23 歳) を対象とし、二重盲検法によって無作為に 16 例のメシル酸カモスタット服用群 (600 mg/日、CM 群) と 16 例のプラセボ服用群 (P 群) に振り分けた。

(2) 問診によって IBS 症状を誘発あるいは増悪しやすい食品を聴取した。

(3) 自己記入式による症状日記によって、毎日の IBS 症状、副作用出現の有無、服薬状況をモニターした。服薬 14 日目の IBS 全般症状に対するの改善の有無 (adequate relief: AR) をプライマリー・エンドポイントとした。

(4) 治療前後 (服薬 0 日目、14 日目) の症状重症度 (IBS severity index)、血中 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、高感度 CRP、ACTH、cortisol 値、バロスタット法による直腸伸展刺激に対する疼痛閾値ならびに安静時直腸運動を測定した。

(5) 服薬 14 日目にはまた、消化管運動における刺激反応性を評価するために、corticotropin-releasing hormone (CRH, 2  $\mu$ g/kg) を静注し、投与 120 分までの直腸運動の変化を観察し、CM 群と P 群を比較した。

(6) 研究に参加するすべての被験者に対して前もって文書と口頭で本研究の趣旨を十分に説明し、文書で同意を得た。

## 4. 研究成果

(1) CM 群と P 群において、男女比、年齢、便通サブタイプ、治療前の直腸痛覚閾値、直腸平滑筋トーン、収縮回数、血中サイトカインレベルに有意な違いは認められなかった。

(2) CM 群と P 群において、有意な主症状改善率の違いは示されなかった (38% vs. 50%)。治療中断者は 1 例も認められなかった。

(3) メシル酸カモスタットによって、症状重症度 (図 1)、直腸疼痛閾値 (図 2)、直腸平滑筋トーン、収縮回数の有意な変化を認めなかった。

図 1 Changes in IBS Symptom Severity Score

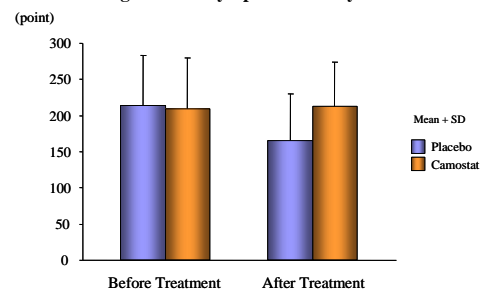
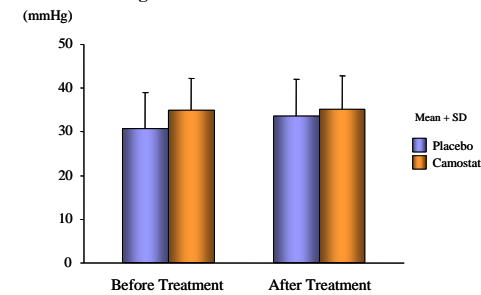


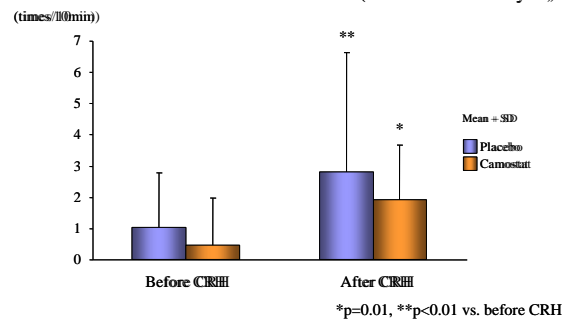
図 2 Changes in Rectal Pain Threshold



(4) CRH 投与によって CM 群、P 群ともに有意に収縮回数が増加した (0.5 to 1.9 vs. 1.0 to 2.8 回/10 分) が、両群間で有意な変化の違いを認めなかった (図 3)。

図 3

Number of Phasic Contractions before and after CRH (after treatment on Day 14)



(5) 血中 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、高感度 CRP、ACTH、cortisol 値は両群とも治療前後で有意な変化は示されなかった (表 1)。

表 1

Inflammatory Cytokines and Hormones

	IBS-Placebo		IBS-Camostat	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	0.9±0.3	0.8±0.3	1.0±0.5	1.0±0.4
TGF- $\beta$ (ng/mL)	14±8	14±11	19±13	17±13
Hs-CRP (ng/mL)	227±201	216±188	221±210	174±110
ACTH (pg/mL)	43±30	45±34	40±26	54±56
Cortisol ( $\mu$ g/dL)	17±8	16±5	19±6	17±6

Hs-CRP: High sensitive CRP Mean±SD

(6) メシル酸カモスタットによる明らかな

副作用は全症例において認めなかった。

(7) 本研究においては、IBS 症状あるいは病態を説明できる特定の食物は同定されなかった。

(8) 結論として、先行研究における高用量を用いた動物実験結果と異なり、600 mg/日のメシル酸カモスタットは IBS 患者の消化器症状、内臓知覚、大腸運動反応、血中サイトカインを有意に変化させなかった。今後、IBS に対する蛋白分解酵素阻害薬の効果に関するさらなる検討が望まれる。

#### 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 80 件)

- ① Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, Komuro H, Aoki M, Fukudo S. Effect of 5-HT(4) receptor agonist mosapride citrate on rectosigmoid sensorimotor function in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 754-759. 査読有.  
DOI:10.1111/j.1365-2982.2011.01732.x
- ② Okami Y, Kato T, Nin G, Harada K, Aoi W, Wada S, Higashi A, Okuyama S, Ichikawa H, Kanazawa M, Fukudo S. Lifestyle and psychological factors related to irritable bowel syndrome in nursing and medical school students. *J Gastrointestinal* 2011; 46: 1403-1410. 査読有.  
DOI:10.1007/s00535-011-0454-2
- ③ Aizawa Y, Morishita J, Kano M, Mori T, Izumi SI, Tsutsui K, Iijima T, Kanazawa M, Fukudo S. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on rectal function and emotion in humans. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1171-1180. 査読有.  
DOI:10.1007/s00535-011-0423-9
- ④ Shiratori M, Shoji T, Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Effect of rikkunshito on gastric sensorimotor function under distention. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 323-9. 査読有.  
DOI:10.1111/j.1365-2982.2010.01648.x
- ⑤ Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 119-21. 査読有.  
DOI:10.1111/j.1440-1746.2011.06640.x
- ⑥ Fukudo S, Kanazawa M. Gene, environment, and brain-gut interactions in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 110-5. 査読有.  
DOI:10.1111/j.1440-1746.2011.06631.x
- ⑦ Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 131-9. 査読有.  
DOI:10.5056/jnm.2011.17.2.131
- ⑧ Shinozaki M, Kanazawa M, Kano M, Endo Y, Nakaya N, Hongo M, Fukudo S. Effect of autogenic training on general improvement in patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010; 35: 189-198. 査読有.  
DOI:10.1007/s10484-009-9125-y
- ⑨ 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* 2010; 22: 173-180. 査読有.  
DOI:10.1111/j.1365-2982.2009.01417.x
- ⑩ Fukudo S, Umesaki Y, Imaoka A, Tana C, Handa T, Kanazawa M. Role of microbial fermentation products in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22: 1148. 査読有.  
DOI:10.1111/j.1365-2982.2010.01570.x
- ⑪ 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* 2010; 22: 512-519. 査読有.  
DOI:10.1111/j.1365-2982.2010.01570.x
- ⑫ Hattori T, Watanabe S, Kano M, Kanazawa M, Fukudo S. Differential responding of autonomic function to histamine H antagonism in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22: 1284-1291. 査読有.  
DOI:10.1111/j.1365-2982.2010.01568.x
- ⑬ 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* 2009; 47: 946-51. 査読有.  
DOI:10.1016/j.neuroimage.2009.04.083

- ⑭ 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* 2009; 71: 619-626. 査読有.  
DOI:10.1097/PSY.0b013e31819b69ca
- ⑮ 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*. 2008; 103: 2550-2561. 査読有.  
DOI:10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x
- ⑯ Hamaguchi T, Fukudo S, Kanazawa M, Tomiie T, Shimizu K, Oyama M, Sakurai K. Changes in salivary physiological stress markers induced by muscle stretching in patients with irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med* 2008; 2: 20. 査読有.  
DOI:10.1186/1751-0759-2-20
- ⑰ Grover M, Kanazawa M, Chitkara DK, Gangarosa LM, Palsson OS, Drossman DA, Turner MJ, Whitehead WE. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: Association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 998-1008. 査読有.  
DOI:10.1111/j.1365-2982.2008.01142.x

[学会発表] (計 91 件)

- ① Kanazawa M, Whitehead WE, Levy, RL, Seino S, Tatsuta N, Palsson OS, Turner MJ, Endo Y, Nakai K, Satoh H, Fukudo S. Increased stomach aches in children are associated with parent IBS status and maladaptive parenting in Japan. The 112th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, Chicago, USA, 2011. 5. 8.
- ② Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome. The 1st Asian Pacific Topic Conference (APTC2010). Tokyo, 2010. 11. 27.
- ③ 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. 1.

- ④ 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.
- ⑤ Kanazawa M, Palsson OS, Van Tilburg MA, Turner MJ, Thiwan SIM, Gangarosa LM, 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.
- ⑥ 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. 10<sup>th</sup> International Congress of Behavioral Medicine, Tokyo, 2008. 8. 30.

[図書] (計 22 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.  
ISBN: 978-1-61209-062-7
- ② 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, Pellegrin CA, eds., *Irritable Bowel Syndrome*, Nova Science Publishers, Hauppauge NY, 2009, pp155-162.  
ISBN 978-1-60692-930-8

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (2) 研究分担者

福土 審 (FUKUDO SHIN)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80199249  
渡辺 諭史 (WATANABE SATOSHI)  
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師  
研究者番号：40431506

### (3) 連携研究者

鹿野 理子 (KANO MICHIKO)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：20344658