

## 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25年 4月 8日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591449

研究課題名（和文） シスプラチンによる消化管異常収縮に対する漢方の抑制効果—六君子湯とグレリン—

研究課題名（英文） Effect of traditional Japanese medicine (Kampo) to cisplatin induced abnormal digestive contractions -Rikkunshito and ghrelin-

## 研究代表者

持木 彫人 (MOCHIKI ERITO)

群馬大学・医学部・講師

研究者番号：80312883

## 研究成果の概要（和文）：

シスプラチンを投与すると消化管に異常収縮が生じ、同時に嘔吐を誘発し、血中のセロトニン上昇が原因と考えられた。5HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬によって有意に異常収縮は抑制されたが、六君子湯の上乗せ効果は確認できなかった。六君子湯による消化管運動刺激のメカニズムは腸管内腔から吸収された六君子湯が腸管神経叢のコリン作動性神経、節前神経を刺激し節後神経を介して平滑筋を収縮させると考えられる。

## 研究成果の概要（英文）：

Cisplatin given intravenously produced abnormal motor activity that lasted up to 5 hours. 5HT<sub>3</sub> receptor antagonist inhibited cisplatin induced an abnormal motor activity, but Rikkunshito did not inhibit it. The 5-HT concentration in plasma reached a peak at 4 hours after cisplatin administration. In a fasting state, intragastric administration of rikkunshito induced phasic contractions in the duodenum and jejunum in normal dogs. Rikkunshito-induced contractions were inhibited by atropine and hexamethonium. Gastric emptying was accelerated by intragastric administration of rikkunshito in a dose-dependent manner. The plasma acylated ghrelin level 150 min after intragastric administration of 4.0 g of rikkunshito was significantly higher than the control value. These findings indicate that the contractile effect of rikkunshito is mediated by cholinergic neurons and that 5-HT<sub>3</sub> receptors have a partial role in this action.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：消化器外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：シスプラチン、消化管運動、嘔気、嘔吐、六君子湯、漢方

## 1. 研究開始当初の背景

シスプラチンは現在、各領域癌化学療法を中心的な薬剤であるが、催吐作用が強く、QOL を著しく低下させ、治療継続の中止や延期を招いてきた。シスプラチンによる抗癌剤治療が本来期待される十分な効果あげる為には、悪心・嘔吐の制御が重要な課題である。シスプラチンの悪心・嘔吐に対しては、現在、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤とステロイドの併用により急性悪心嘔吐はコントロールが可能になりつつあるが、完全には制御できない。また、遅発性悪心嘔吐は症状が遅延する事により臨床上的問題点になっている。

シスプラチンによる悪心・嘔吐の発生機序は、シスプラチンにより小腸粘膜上皮内に存在する EC 細胞が化学的、物理的に刺激されて 5-HT が遊離し (Biog Amines 1990;7:525)、<sup>1)</sup> EC 細胞近傍にある迷走神経求心性神経末端の 5-HT<sub>3</sub> 受容体を刺激し、その興奮が延髄の嘔吐中枢に伝わり嘔吐反射を引き起こすと考えられている。<sup>2)</sup>しかし、小動物を用いた基礎実験のみであり、実際の消化管運動を詳細に報告した研究は無い。

## 2. 研究の目的

本研究によって、シスプラチン投与後の嘔吐のメカニズムを消化管運動の面から解明し、嘔気・嘔吐コントロールのため六君子湯の作用を検討する。

## 3. 研究の方法

- 1) 雑種成犬を用いて意識下に force transducer を用いて消化管運動を測定する。
- 2) シスプラチンによる消化管異常収縮を測定し、同時に血中の 5HT 濃度を測定する。
- 3) シスプラチンによる異常収縮に対する

5HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤の効果を検討する。4) 六君子湯の消化管運動への作用を検討した後、シスプラチンによる異常収縮に対する効果を検討する。さらに六君子湯投与後のグレリン濃度を測定し、グレリン分泌刺激作用を検討する。5) 六君子湯と各種 5HT 受容体拮抗剤の併用によるシスプラチン異常収縮への作用を検討する。

## 4. 研究成果

### 1) シスプラチンによる消化管運動刺激作用

シスプラチンを 1.2mg/kg の用量でイヌに投与すると、投与後約 5 時間で胃から空腸にかけて異常な強収縮を生じ、嘔吐を誘発した。血中のセロトニン濃度は投与後 4 時間で最高値を示し、投与後 16 時間でも高値を示した。

### 2) 異常収縮に対する抑制効果

5HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬を前投与しておくとしスプラチンによる異常収縮は有意に抑制され、嘔吐も減少した。六君子湯の前投与では異常収縮は抑制されず、5HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬に対する上乗せ効果も認められなかった。しかし嘔吐回数は六君子湯により有意に抑制された。

### 3) 六君子湯の消化管運動に対する作用

六君子湯を空腹期に胃内に投与すると、十二指腸以下を中心に律動的な収縮を惹起し (図 1)、その収縮能は用量依存性に増大し、2.7g で最大になった。食後期に投与しても収縮能の増大は確認されなかった。

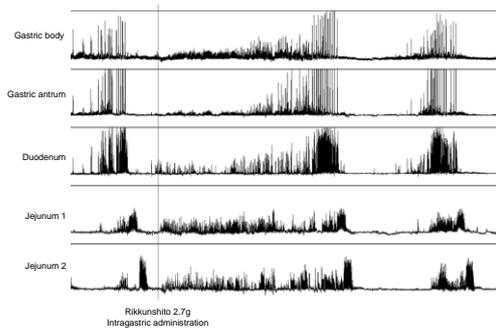


図 1

4) 六君子湯による消化管収縮刺激のメカニズム

六君子湯による消化管収縮は atropine (図 2)、hexamethonium によって有意に抑制され、5HT3 receptor antagonist である ondansetron では抑制されなかった。

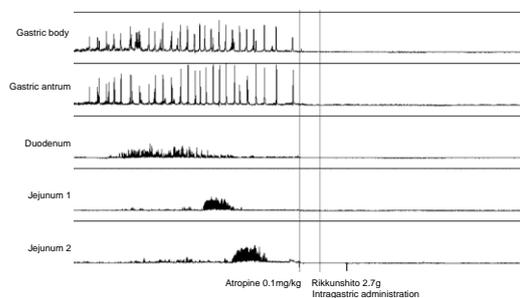


図 2

5) 胃排出に対する六君子湯の効果

六君子湯を 1.3, 2.7, 4.0g と胃内に投与すると用量依存性に胃排出が亢進し、投与後 90 分で最高値を観察した。

6) 六君子湯によるグレリン分泌刺激

六君子湯によるグレリン分泌刺激は六君子湯 4.0g の投与で、投与後 150 分の血中濃度が有意に上昇した

7) まとめ、考察

シスプラチンを投与すると消化管に異常収縮が生じ、同時に嘔吐を誘発し、血中のセロトニン上昇が原因と考えられた。5HT3 受容体拮抗薬によって有意に異常収縮は抑制されたが、六君子湯の上乗せ効果は確認できなかった。

六君子湯による消化管運動刺激のメカニズムは腸管内腔から吸収された六君子湯が

腸管神経叢のコリン作動性神経、節前神経を刺激し節後神経を介して平滑筋を収縮させると考えられる。

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 5 件)

- 1) Yanai M, Mochiki E, Kuwano H. Intragastric administration of rikkunshito stimulates upper gastrointestinal motility and gastric emptying in conscious dogs. J Gastroenterol. J Gastroenterol. 48(5):611-619, 2012 (査読有り)
- 2) Ohno T, Yanai M, Ando H, Toyomasu Y, Ogawa A, Morita H, Ogata K, Mochiki E, Asao T, Kuwano H. Rikkunshito, a Traditional Japanese Medicine, Suppresses Cisplatin-Induced Anorexia in Humans. Clin Exp Gastroenterol. 4:291-296, 2011 (査読有り)
- 3) 持木彫人、矢内充洋、桑野博行：漢方による消化器疾患治療のポイントー消化器術後障害ー. 消化器の臨床 14 (3) : 302-308, 2011 (査読無し)
- 4) Mochiki E, Yanai M, Ohno T, Kuwano H. The effect of traditional Japanese medicine (Kampo) on gastrointestinal function. Surg Today 40(12):1105-11. 2010 (査読有り)
- 5) 持木彫人、小川敦、矢内充洋、豊増嘉高、緒方杏一、安藤裕之、大野哲郎、桑野博行：抗がん剤治療の副作用に対する漢方治療、特集 外科臨床に必要な漢方治療の知識. 外科治療 103 (6) : 590-596, 2010 (査読無し)

[学会発表] (計 9 件)

- 1) 矢内充洋、森田廣樹、小川 敦、緒方杏一、大野哲郎、持木彫人、桑野博行：シスプラチン投与後の消化管運動と嘔吐.

第 54 回日本平滑筋学会総会 東京  
2012 年 8 月 2 日

- 2) 矢内充洋、森田廣樹、小川 敦、緒方杏一、大野哲郎、持木彫人、桑野博行：六君子湯の消化管運動に対する作用。第 112 回日本外科学会定期学術集会 千葉 2012 年 4 月 13 日
- 3) 矢内充洋、森田廣樹、小川 敦、緒方杏一、大野哲郎、持木彫人、桑野博行：「ワークショップ 上部消化器症状と漢方」六君子湯の上部消化管運動に対する作用。第 8 回日本消化管学会総会学術集会 仙台 2012 年 2 月 10 日
- 4) Yanai M, Ogawa A, Morita H, Toyomasu Y, Ohno T, Mochiki E, Kuwano H: Experimental study of the effect of Rikkunshito on gastrointestinal motility. Digestive Disease Week (DDW) 2011. Chicago, IL, U.S.A., May 5, 2011
- 5) 大野哲郎、矢内充洋、安藤裕之、小川 敦、豊増嘉高、持木彫人、浅尾高行、桑野博行：S-1/CDDP 併用療法における食欲不振に対する六君子湯の効果。第 83 回日本胃癌学会総会 三沢 2011 年 3 月 4 日
- 6) 持木彫人、矢内光洋、小川敦、森田廣樹、豊増嘉高、大野哲郎、桑野博行：「シンポジウム 29 がん化学療法副作用対策としての漢方療法」抗癌剤治療における六君子湯の有用性－消化管機能の基礎的研究－。第 48 回日本癌治療学会学術集会 京都 2010 年 10 月 30 日
- 7) 持木彫人、矢内充洋、小川 敦、森田廣樹、豊増嘉高、大野哲郎、桑野博行：「シンポジウム II 神経消化器病学と漢方－六君子湯とモティリティを中心に－」消化管機能に対する六君子湯の作用 -vivo における基礎的検討。第 12 回日本神経消化器病学会 鹿児島 2010 年 10 月 1

日

- 8) 矢内充洋、小川 敦、森田廣樹、豊増嘉高、緒方杏一、田部雄一、安藤裕之、大野哲郎、持木彫人、桑野博行：「ワークショップ 8 消化器外科領域における漢方の役割」六君子湯の消化管運動に対する作用。第 65 回日本消化器外科学会総会 下関 2010 年 7 月 15 日
- 9) 矢内充洋、小川 敦、森田廣樹、豊増嘉高、緒方杏一、田部雄一、安藤裕之、大野哲郎、持木彫人、桑野博行：「ワークショップ 腹部救急診療における漢方の役割」抗癌剤による嘔吐に対する六君子湯の効果。第 46 回日本腹部救急医学会総会 富山 2010 年 3 月 19 日

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

持木 彫人 (MOCHIKI ERITO)  
群馬大学・医学部・講師  
研究者番号：80312883

(2) 研究分担者

大野 哲郎 (OHNO TETSURO)  
群馬大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：60451712

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：