

便秘モデル動物を用いた大建中湯の効果の検討

昭和大学医学部生理学講座生体制御学部門

教授

砂川正隆

【序論】

大建中湯は、人参・乾姜・山椒・膠飴から構成される漢方薬であり、腹部膨満感や腹部の冷えからくる痛みに対して適応されており、その他、術後イレウスの防止や便秘症状に対しても頻用されている。薬理作用として、モチリン分泌促進やサブスタンス P やセロトニン分泌促進を介した腸管運動亢進作用、カルシトニン遺伝子関連ペプチドやアドレノメデュリン分泌促進を介した腸管血流量増加作用、COX-2 抑制を介した抗炎症作用など多くの報告がある。

モルヒネ誘発性便秘に対する大建中湯の臨床報告は散見されるが、その至適投与量や投与時期については明確にされていない。また、腸管のペースメーカー細胞であるカハール介在細胞（以下 ICC）がモルヒネ投与によってどのように変化し、また大建中湯がそこに与える影響についての報告はない。本研究では、モルヒネ誘発性便秘モデルマウスを用いて、大建中湯の有効性ならびに作用機序の検討として ICC の変化を調べた。

【方法と結果】

雄性 C57BL/6J マウスに対し塩酸モルヒネ（10 mg/kg）を 10 日間連続皮下注射することによりモルヒネ誘発性便秘モデルを作製した。大建中湯（30、75、150、300、500 mg/kg/day）を投与し排便量を測定したところ、大建中湯（75 mg/kg）投与によってのみ排便量の低下が有意に抑制された。次に、同種マウスより上部小腸ならび直腸を摘出し腸管運動を記録した。Krebs 液に希釈した大建中湯（2%、4%、10%）を直接投与したところ、いずれも 2%では明らかな変化はなかったが、上部小腸は 4%で収縮が促進し、10%では抑制された。また直腸は 4%または 10%の投与で、用量依存的に運動が抑制された。

次に大建中湯投与時期（モルヒネ投与 60 分前、同時、60 分後）を変えて排便量を測定した。大建中湯をモルヒネ投与 60 分前または同時に投与した群と比較し、モルヒネ投与 60 分後に投与した群では排便量が有意に抑制された。

作用機序の検討のため、Tail Flick Test にて熱刺激に対する疼痛閾値を測定した。大建中湯の投与はモルヒネの鎮痛作用に影響しなかった。次に、マウスより上部小腸と直腸を摘出し、ICC の変化を免疫組織学的に調べた。上部小腸、直腸ともにモルヒネ投与によって ICC 数は減少したが、大建中湯投与によってその減少は有意に抑制された。

【考察】

本研究より、大建中湯は適正量を適正時期に使用することで、モルヒネ誘発性便秘の抑制効果が期待できること、また、モルヒネ誘発性便秘には ICC の減少が関与しており、大建中湯はその減少を抑制する作用を有することが示唆された。

略歴

昭和 42 (1967) 年生 兵庫県神戸市出身

【学歴】

平成 3 年 早稲田大学商学部卒業

平成 8 年 昭和大学歯学部卒業

【職歴・研究歴】

平成 8～20 年 医療法人社団明徳会福岡歯科

平成 14～20 年 昭和大学医学部第一生理学教室 兼任講師

平成 20～22 年 昭和大学医学部第一生理学教室 講師

平成 22～29 年 昭和大学医学部第一生理学教室 准教授

平成 24～25 年 米国ピッツバーグ大学医学部薬理学教室

平成 29 年～現在 昭和大学医学部生理学講座生体制御学部門 教授

【学会活動ほか】

日本東洋医学会 (代議員)

日本生理学会 (評議員)

日本疼痛学会 (理事)

日本歯科東洋医学会 (専務理事・認定医)

日本歯科薬物療法学会 (漢方 EBM 委員)

全日本鍼灸学会

日本運動器疼痛学会

日本ペインクリニック学会

IASP 国際疼痛学会 など

日本工学院八王子専門学校医療専門課程 非常勤講師

日本体育大学医療専門学校 非常勤講師

筑波大学理療科教員養成施設 非常勤講師

【連絡先】

Email: suna@med.showa-u.ac.jp