

# 結腸内カプサイシン投与の結腸運動亢進・ 排便誘発効果とその作用機序

*Intracolonic capsaicin stimulates colonic motility and defecation via cholinergic receptors in conscious dogs*

林 啓一・柴田 近・上野 達也・長尾 宗紀・工藤 克昌  
(Keiichi Hayashi) (Chikashi Shibata) (Tatsuya Ueno) (Munenori Nagao) (Katsuyoshi Kudo)

佐藤 学・佐々木 巖  
(Manabu Sato) (Iwao Sasaki)

東北大学大学院医学系研究科生体調節外科学分野



## はじめに

消化管運動異常が関与している疾患・病態は数多く存在するが、便秘・下痢もその中の1つであり、大腸運動の異常、すなわち大腸運動の低下が便秘、亢進が下痢の発症に関与していると考えられる。排便時には直腸へと速い速度で伝播する波高の高い伝播波収縮が出現し、ヒトではhigh amplitude propagating contractions (HAPCs)、イヌではgiant migrating contractions (GMCs)と呼ばれている<sup>1)2)</sup>。イヌの場合、下痢時にはこのGMCsが頻発することが報告されている<sup>3)</sup>。このGMCsを制御することが、止痢薬や排便誘発剤の開発につながる可能性がある。当科では以前より、カプサイシンの消化管内(胃、十二指腸、回腸)投与が消化管運動に及ぼす効果に関する研究を行ってきた<sup>4)5)6)</sup>。その結果、カプサイシンは投与局所の知覚神経を刺激して離れた部位の消化管運動を抑制、または亢進させる、外来性神経を介した神経反射を引き起こすことを明らかにしてきた。本研究では、カプサイシン結腸内投与の回腸・結腸運動、排便に及ぼす効果とその作用機序を検討することを目的に以下の研究を行なった。われわれの仮説は、①カプサイシンの結腸内投与により結

腸運動が亢進し、GMCsの出現回数、排便回数が増加する、②このカプサイシンの効果にはアセチルコリンと結腸に分布する外来性神経が必要である、ということである。



## 方法

### 1. モデルの作製

体重10~12kgのビーグル犬を用いた。全身麻酔下に、点滴ルートとして外頸静脈から上大静脈内にシリコンチューブを留置した。開腹し、カプサイシン投与ルートとしてシリコンチューブを、先端が近位結腸に位置するよう盲腸から挿入、留置した。Strain gauge force transducerを輪状筋収縮が測定できるように回腸末端、近位結腸、中部結腸、遠位結腸の漿膜筋層に縫着・固定した。2週間の回復期間を置き、意識下で消化管の収縮を測定した。

### 2. 実験プロトコール

薬物投与は空腹期に1日1回行い、結腸運動は波形下面積を計測してmotility indexとして定量化した。生理食塩水10mL、カプサイシン1, 2, 5, 10mgを結腸内にボラスで投与し、消化管運動と排便に対する効果と用量の関係を検

討した。次に、カプサイシン 5 mgの結腸内投与による消化管運動亢進、排便誘発効果に対する拮抗薬[硫酸アトロピン, hexamethonium, 塩酸オンダンセトロン, FK224, 塩酸プロプラノロール]の影響を検討した。また、結腸へ分布する動静脈以外の結合織を切除して外来性神経切離を行い、外来性神経除神経モデルにおけるカプサイシン結腸内投与の効果も検討した。



## 結果

カプサイシン 5, 10mgの結腸内投与は投与直後から結腸運動を亢進させ、排便とそれに伴うGMCsをすべての実験で誘発した(図1)。生理食塩水, カプサイシン 1, 2 mgの結腸内投与ではGMCs・排便の誘発は認められなかった。このよ

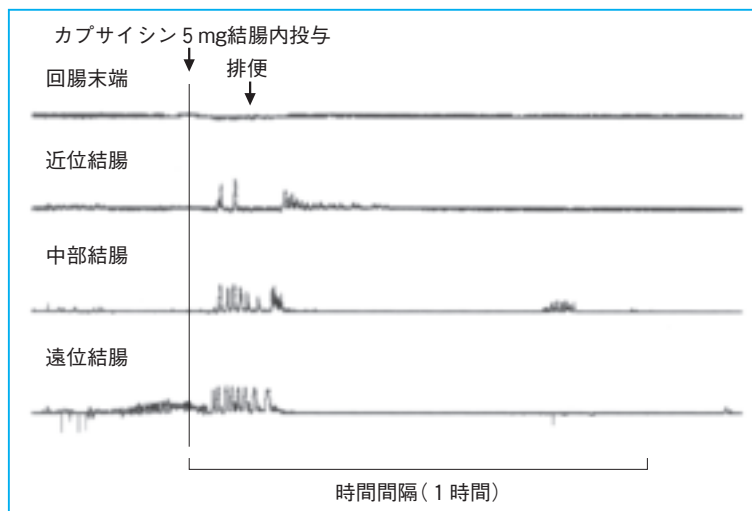


図1. カプサイシン 5 mg結腸内投与の効果

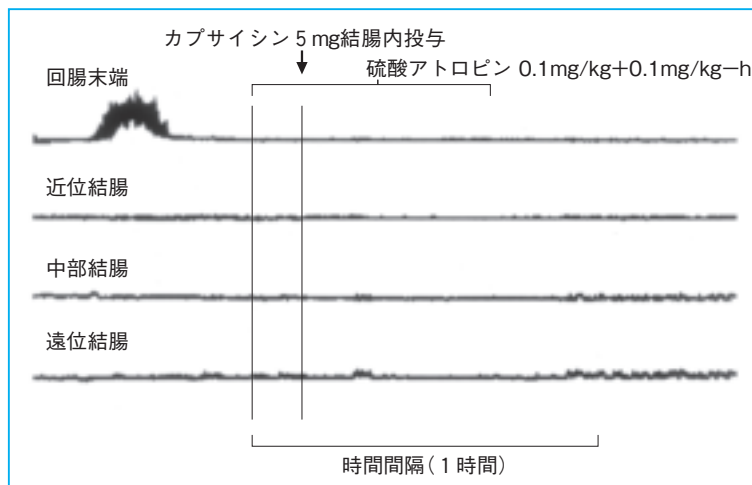


図2. 硫酸アトロピン存在下でのカプサイシン 5 mg結腸内投与の効果

うなカプサイシンの結腸運動亢進，排便誘発効果は硫酸アトロピンとhexamethonium存在下で抑制されたが(図2)，その他の拮抗薬によっては影響を受けなかった。外来性神経除神経モデルでは，カプサイシン5，10mgの結腸内投与による結腸運動亢進効果は認められなかった。しかし，生理食塩水投与時に排便が全く認められなかったのに対し，外来性神経除神経モデルでは20～30%の実験で排便が誘発された。すなわち，すべての実験で排便が認められた非除神経群に比し排便誘発効果は減弱したが，依然として認められた。



## 結 語

カプサイシン結腸内投与は結腸運動を亢進させ排便を誘発し，その作用はコリン作動性神経を介すると考えられた。また，この反応における外来性神経の重要性は示唆されたが，外来性神経が切除された後でも排便は認められたことから，壁在性神経の役割も考慮する必要がある。

## 文 献

- 1) Bassotti G, Gaburri M : Manometric investigation of high-amplitude propagated contractile activity of the human colon. *Am J Physiol* **255** : G660-664, 1988
- 2) Shibata C, Sasaki I, Matsuno S, et al : Characterization of colonic motor activity in conscious dogs. *J Gastrointest Motil* **5** : 9-16, 1993
- 3) Shibata C, Sasaki I, Matsuno S, et al : Colonic motility in innervated and extrinsically denervated loops in dogs. *Gastroenterology* **101** : 1751-1758, 1991
- 4) Shibata C, Sasaki I, Naito H, et al : Intragastric capsaicin stimulates colonic motility via a neural reflex in conscious dogs. *Gastroenterology* **109** : 1197-1205, 1995
- 5) Shibata C, Naito H, Ueno T, et al : Intraduodenal capsaicin inhibits gastric migrating motor complex via an extrinsic neural reflex in conscious dogs. *Neurogastroenterol Motil* **14** : 543-551, 2002
- 6) Shibata C, Jin XL, Naito H, et al : Intraileal capsaicin inhibits gastrointestinal contractions via a neural reflex in conscious dogs. *Gastroenterology* **123** : 1904-1911, 2002