

氏 名（本籍） はっ 服 どり 部 とも 朝 み 美

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 博 第 2 6 9 0 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 2 1 年 3 月 2 5 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科
（ 博 士 課 程 ） 医 科 学 専 攻

学 位 論 文 題 目 Differential Responding of Autonomic
Function to Histamine H₁ Antagonism in
Irritable Bowel Syndrome
（ 過 敏 性 腸 症 候 群 に お け る ヒ ス タ ミ ン H₁ 拮
抗 薬 に 対 す る 特 異 的 な 自 律 神 經 反 応 ）

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 福 土 審 教 授 上 月 正 博

教 授 下 瀬 川 徹

論文内容要旨

【目 的】

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome; IBS) は器質的疾患を同定し得ない機能的疾患である。IBS の有病率は10~20%高頻度であり、その診療体系の確立は主要先進国で共通して解決が求められている問題である。IBS の病態生理の一つに内蔵知覚過敏があり、自律神経系 (ANS) のアンバランスが指摘されている。ヒスタミンは痛みの知覚を形成する神経伝達物質であり、IBS では肥満細胞からのヒスタミン放出が増加していることがわかっている。一方、催眠暗示は IBS の治療に有用であることが示されているが、そのメカニズムは未だ不明である。そこで、本研究では、①ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬は IBS と健常者の ANS 反応において異なった変化を及ぼすという仮説を検証した。また、あわせて②内臓刺激は IBS と健常者で異なった ANS 反応を起こす、③催眠暗示は内臓刺激に対する ANS 反応を調整する、という仮説も検証した。

【方 法】

男性24名 (健常群12名; 平均年齢 21.3 ± 0.6 歳, IBS 群12名; 平均年齢 21.5 ± 0.4 歳) を対象とした。電極カテーテルを直腸に挿入し、電気刺激時の心電図と平均血圧 (mean arterial pressure; MAP) を測定した。催眠暗示は、過通・鎮痛・中性の3種類とし、暗示後に0mA または30mA の刺激を与えた。安静時と電気刺激後に末梢血を採取した。それぞれの刺激終了後に主観的ストレス評価を0~10点の ordinate scale で評価させた。検査は無作為の順番で、生理食塩水 (Placebo) と、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬 (*d*-chlorpheniramine) を静脈内投与する日の2度施行した。統計はANOVAを用いた。

【結 果】

MAPにおいて、診断の主効果 ($p=0.016$)、薬剤×診断の交互作用 ($p=0.024$) がみられた。*d*-chlorpheniramine 投与日の過通+30mA 刺激において、IBS 群の方が健常群に比べて高いMAPを示した ($p<0.05$)。心拍数は薬剤の有意な主効果 ($p<0.001$) と、薬剤×診断の交互作用傾向 ($p=0.067$) がみられ、健常群では *d*-chlorpheniramine によって心拍数が低下するのに対し、IBS 群ではその変化が生じにくかった。内臓刺激は両群ともに主観的ストレス評価を増加させたが、ANS を変化させなかった。催眠暗示による ANS の変化は両群ともに見られなかった。

【結 論】

ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬によって、健常群では中枢を介して ANS に対する交感神経抑制と副交感神経賦活が生じるが、IBS ではその作用が異常化している可能性が示唆された。IBS 治療に対するヒスタミン神経系の役割を示唆するものである。

審査結果の要旨

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome; IBS) は器質的疾患を同定し得ない機能的疾患である。IBS の有病率は10~20%高頻度であり、その診療体系の確立は主要先進国で共通して解決が求められている問題である。IBS の病態生理の一つに内臓知覚過敏があり、同時に心血管系自律神経 tone のアンバランスが指摘されている。ヒスタミンは痛みの知覚を形成する神経伝達物質であり、IBS では肥満細胞からのヒスタミン放出が増加していることがわかっている。一方、催眠暗示は IBS の治療に有用であるが、そのメカニズムは未だ不明である。本研究の目的は、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬と催眠暗示が、IBS 被験者と健常者の心血管系自律神経反応に異なる影響を及ぼすという仮説を検証することである。

方法は、男性24名(健常群12名;平均年齢21.3±0.6歳, IBS群12名;平均年齢21.5±0.4歳)を対象とした。電極カテーテルを直腸に挿入し、電気刺激時の心電図と平均血圧(mean arterial pressure; MAP)を測定した。催眠暗示は、過痛・鎮痛・中性の3種類とし、暗示後に0mA または30mA の刺激を与えた。安静時と電気刺激後に末梢血を採取した。それぞれの刺激終了後に主観的ストレス評価を0~10点の ordinate scale で評価させた。検査は無作為の順番で、生理食塩水(Placebo)と、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬(*d*-chlorpheniramine)を静脈内投与する日の2度施行した。心電図は心拍変動分析を行った。統計は分散分析を用いた。

結果は、MAPにおいて、診断の主効果($p=0.016$)、薬剤×診断の交互作用($p=0.024$)がみられた。*d*-chlorpheniramine 投与日の過痛暗示+30mA 刺激において、IBS群の方が健常群に比べて高いMAPを示した($p<0.05$)。心拍数は薬剤の有意な主効果($p<0.001$)と、薬剤×診断の交互作用傾向($p=0.067$)がみられ、健常群では*d*-chlorpheniramineによって心拍数が低下するのに対し、IBS群ではその変化が生じにくかった。内臓刺激は両群ともに主観的ストレス評価を増加させたが、心拍変動成分を変化させなかった。催眠暗示による心拍変動成分の変化は両群ともに見られなかった。

考察と結論。ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬は臨床的に抗アレルギー薬として高頻度に使用されており、それが IBS の心血管系自律神経 tone に健常者と異なる影響を及ぼすことが明らかになった。ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬によって、健常群では中枢を介する交感神経抑制と副交感神経賦活が生じるが、IBS ではその作用が異常化している可能性が示唆された。以上のように本研究は、心身医学上の臨床的意義が大きく、博士(医学)の学位論文として合格と認める。