

小動物の消化管疾患における治療薬の現状とこれから

佐藤晃一

THE PRESENT AND FUTURE CONDITIONS OF DRUGS PROMOTING GASTROINTESTINAL FUNCTION IN SMALL ANIMALS

Koichi Sato

Laboratory of Veterinary Pharmacology, Department of Veterinary Medicine, Faculty of
Agriculture, Yamaguchi University
Yoshida 1677-1, Yamaguchi 753-8515, Japan

In the small animal therapy, the disorder of digestive organ is the one of the most popular disease. These disorders are caused by the infection of microorganisms, virus or parasites, the poisonings, the intestinal tumor, the stress-induced disease, the allergic disease. In some cases of these diseases, the degree of disease is serious and they need emergent care. In another cases, they just need only a resting cure. The diversity of these diseases is due to not only the etiology but also the complexity of digestive organs. The digestive system is composed by many types of organs; esophagus, stomach, intestine, and also include liver, gallbladder and pancreas. All of these organs have different types of structure and function, so the disorder of digestive organs is diverse.

The secretion of many types of digestive juice and the permeability of mucosa for digesting foods and absorbing the digestive foods are regulated in both of small intestine and large intestine. The motility of these organs are also regulated to move the food through the tract, and to eliminate the wastes left over by the contraction and relaxation of intestinal smooth muscle, called peristalsis. The motility of these intestines is also important for regulating the circumstances in intestinal tract and the enterobacterium. Because of these reasons, it is important to recognize the relationship of the gastro-intestinal motility and inflammation to know the gastro-intestinal disorder and to propose the therapeutic strategy

In this article, it will be reviewed about the mechanism of intestinal motility, the motility disorder of intestine, and also provided the relationship of inflammatory bowel disease with intestinal motility disorder.

はじめに

小動物の臨床現場において、消化器病は最も数多く遭遇する疾患の一つである。その発症には、細菌・ウイルス・寄生虫の感染、各種の中毒、腫瘍、ストレス性疾患、アレルギー性疾患など、多くの要因が考えられる。また、病状の程度は、重篤で早急な処置を必要とするものから、患者を安静にさせる程度で回復し、ほとんど治療を必要にしないものまで多岐にわたる。このような消化器疾患の多様性は、発症要因の多様性だけではなく、消化器機能の複雑性にも起因すると考えられる。消化器は、口腔から肛門までの一連の消化管とそれに付随する肝臓、胆嚢、膵臓などの解剖学的にも機能的にも大きく異なる各種の臓器を含むため、その疾患は当然のことながら多様性を持つことになる。

消化管のみに疾患を限定しても、犬や猫などの小動物においてはその発生頻度はきわめて高く、なかでも下痢は最も高頻度で見られる重要な消化管の臨床症状の一つとなっている。特に犬では下痢の発生率が高く、多摩獣医臨床研究会が行った 2002 年度の調査では疾病発生順位の 1 位となっている²⁴⁾。Table 1 に示すとおり、疾病発生順位の 50 位以内に入る犬の消化器系の病気は、ほとんどが下痢と消化管炎症で占められている。

小腸や大腸などでは、食物を消化し吸収するために様々な消化液が分泌されるとともに、栄養分の吸収や水分の透過性が調節されている。また、収縮と弛緩がまざりあった複雑な腸運動を行うことで、食物を移動させるだけでなく、腸内細菌を正常な状態へ保つなど腸内環境の維持に対しても重要な働きを行っている。そのため、消化管の運動と炎症の関係を理解することは、消化管の疾病を理解し治療戦略を立てる上で非常に重要である。本稿では、消化管（腸）運動の調節機構、消化管運動が関与する疾病、さらに消化管炎症に伴う腸運動の変化について概説する。

1. 消化管の運動と役割

小腸は十二指腸・空腸・回腸からなり、胃から送られてきた食物を分解し吸収することが重要な役目となっている。そのため、小腸粘膜には多数の絨毛が存在し、粘膜表面積を広くすることで吸収効率を高くしている。小腸の運動には、振子運動、分節運動、蠕動運動があり、消化管を構築する二つの平滑筋である外縦走筋と内輪走筋によりこれらの運動が行われている。振子運動と分節運動は、食物と消化酵素の攪拌を行うことで効率的な消化作業へ寄与している。蠕動運動は、方向性を持った運動であり、食塊を口側から肛門側へ移動させる。

大腸は、盲腸・結腸・直腸に大別される。その主な機能は水と電解質の吸収と糞便の貯留であり、主に蠕動運動と逆蠕動運動により内容物の移動と保持が行われている。結腸では効率よく水分吸収を行う必要があるため、逆蠕動運動により糞便を停滞させ、蠕動運動により排泄する。栄養分の消化吸収はほとんど行われないため、小腸とは異なり絨毛は形成されていない。一般に、大腸の通過速度が増加し、水分吸収機能が過度に低下すると下痢となり、逆に腸運動の低下により長く停滞し、過剰に水分が吸収されると便秘になると

考えられている。しかし、大腸には膨大な数の腸内細菌が生息しており腸内環境を整える重要な役割を果たしているため、腸運動が低下し腸内細菌叢の分布が異常となれば、下痢をまねくこともある。

2. 消化管運動の調節機構

1) 神経系による調節機構

消化管運動は副交感神経と交感神経の2つの自律神経と、消化管壁に存在する筋層間神経叢と粘膜下神経叢の2つの壁内腸管神経により制御されている。しかし、自律神経支配を切断しても消化管運動は独立して機能することから、消化管運動にはこの壁内腸管神経が重要と考えられている。蠕動運動は、腸管壁が管腔内容物によって引き伸ばされた時に起こる反射性の反応であり、食道から直腸に至る消化管の全ての部位で起こるもっとも基本的な消化管運動である。蠕動運動には方向性があり、食塊を肛門方向へ導くため重要な働きを担っている^{2,3)}。消化管運動の制御は、主に外縦走筋と内輪走筋の間にある筋層間神経叢（アウエルバッハの神経叢）が担っている（Fig. 1）。

腸に食塊が侵入すると、局所的な伸展により放出されたセロトニンにより、腸伸展受容器である感覚神経のセロトニン受容体が活性化され、それが反射的に筋層間神経叢を活性化する²⁵⁾。筋層間神経叢のうち逆行性に走行するコリン作動性神経は、サブスタンス P やアセチルコリンを放出する興奮性神経を活性化し、口側の消化管平滑筋の収縮を引き起こす。一方、順行性（肛門側）に延びるコリン作動性神経は、一酸化窒素（NO）、アデノシン3リン酸（ATP）やバソアクティブ腸管ペプチド（VIP）を分泌する抑制性神経を活性化し、肛門側の消化管平滑筋の弛緩をもたらす（Fig. 2）。これらの一連の反応により、消化管の蠕動運動が構成され、食塊が口側から肛門側へ移動する。

2) 消化管ホルモンによる調節機構

生体内で消化管へ繋がる迷走神経を切断しても、消化管の分泌や運動が維持されることから、体液性の因子の存在が明かとなり、現在では膵臓から分泌されるホルモンも含め約20種類の胃腸膵ホルモンの存在が明かとなっている。中でも、ガストリン、コレシストキニン、セクレチン、モチリンは、主に消化管粘膜層から分泌され、消化液の分泌や消化管運動のみならず、中枢へ作用する場合もある。近年、新たに発見されたグレリンも、空腹時に胃より分泌され、中枢へ働きかけて摂食行動を促進するとともに、消化管へ作用し消化管運動を亢進することが報告されている¹⁹⁾。

3) 自動運動機構

食道と胃の上部を除くほぼ全ての消化管は、周期的に変動する固有の電气的リズムを持ち、自発的な変化に伴って活動電位が発生し、周期的な収縮を生み出している（Fig. 3）⁶⁾。この周期的リズムは、胃では約4回/分、小腸では8-12回/分、大腸では9-16回/分と、

臓器によって固有のサイクルで変化する。摘出した消化管平滑筋をテトロドトキシンで処置すると、神経細胞のナトリウムチャンネルが阻害されることにより、全ての神経支配を遮断することができるが、この周期的なリズムは変化しない。近年では、カハールの介在細胞（Interstitial Cells of Cajal; ICCs）と呼ばれる間葉系細胞が、心筋の刺激伝導系と同じようにリズムを生み出している可能性が示唆されている²²⁾。この細胞は、筋層間神経叢では樹状の突起を伸ばして、細胞間にネットワークを形成するとともに、神経細胞や消化管平滑筋と密着した構造を持つことから、カハールの介在細胞が消化管の基本リズムの歩調取りを行っていると考えられている（Fig. 1）。

4) その他の調節因子

近年、消化管の機能に関与する新たな受容体として、プロテアーゼ活性化受容体（protease-activated receptors; PARs）の生理的および病態生理的役割が明らかとなってきた。PARsは細胞膜を7回貫通し、細胞内部で結合したGタンパク質を介して細胞内へ情報を伝達する、7回膜貫通型Gタンパク質共役型受容体の1種である。トロンビンやトリプシンなどの消化酵素（セリンプロテアーゼ）により特異的に活性化を受け、現在までにPAR1-4の4種類の受容体が発見されている（Table 2）。

PARsの活性化様式は一般の受容体と異なっており、細胞外に突出した受容体の一部が受容体自身を活性化する、テザーリガンド（tethered ligand）とよばれる特徴的な活性化様式を取る。非活性化状態では、PARsの細胞外に伸びたN末端のアミノ酸により、活性アミノ酸配列が覆い隠された状態で存在している。特異的プロテアーゼにより、N末端アミノ酸が切断され活性化部位が露出すると、これが同じ受容体の細胞外第2ループに結合することで、受容体が活性化される（Fig. 4）。

PARsは、唾液腺、食道、胃、膵臓、小腸、大腸といった、ほぼ全ての消化器に発現して、消化器の多種多様な生理的・病態生理的機能に深く関与していることが明らかとなってきた。特に、PAR-1とPAR-2は、消化管運動や分泌に深く関与するばかりでなく、炎症性の消化管疾患においても、重要な役割をすることが明らかとなっている。

口腔の唾液腺、胃粘膜、膵臓の導管上皮細胞に発現したPAR-2を活性化することにより、唾液、胃粘液、膵液の分泌が増加する^{15,16)}。特に、胃組織には多くの細胞にPAR-1とPAR-2が発現しており、胃の粘膜血流量を確保するなど、主に胃粘膜保護作用に関与する種々の生理的機能に寄与していることが知られる。腸粘膜にも、PAR-1とPAR-2は存在し、イオンの放出や吸収に必要なイオントランスポーターの活性化を引き起こす²⁶⁾。また、PAR-1やPAR-2の作動薬を消化管内腔に適用することによって腸炎が発症するという報告と^{5,7)}、逆に、PAR-2の腹腔内投与によって腸炎が抑えられとする報告もされている⁹⁾。

一方、消化管の運動に対するPARsの作用は、動物種や臓器腫によって、非常に大きな違いを持っている。例えば、ラットの胃から作製した縦走平滑筋標本ではPAR-1とPAR-2の活性化により収縮反応が起こるが、同じラットでも小腸から作製した輪走筋標本では弛

緩が起こる。さらに、ラットの結腸では、隣り合う平滑筋組織の輪走筋と縦走筋で異なる反応が得られ、輪走筋では PAR-1 と PAR-2 により弛緩だけが観察されるが、縦走筋では収縮も観察される²¹⁾。

3. 消化管運動障害を伴う消化器疾患

1) 下痢

既に述べたとおり、下痢は犬では最も高頻度に見られる消化器症状の一つである。通常、便に含まれる水分量は人で 70-80%，動物ではそれより若干低いと考えられており、水分含量が 90%前後になると下痢の症状を呈する。その多くは軽症であり、自然に治癒するか、もしくは簡単な治療で改善する事が多い。しかし、下痢の原因として、細菌、ウイルス、寄生虫感染、腸炎、膵炎、胆嚢炎、腹膜炎、ストレス性など多岐にわたることから、重篤な疾患の症状として顕在化している可能性があり、慎重な対応を取る必要がある。特に急性の下痢は、嘔吐と同様に有害物質を排除する生体防御作用の一環として起こることがあるため、安易に止瀉薬を投与すると病態の悪化を招くこともある。一方、激しい下痢の場合は、体内から水分や電解質が急速に消失し、電解質異常をまねくことから、輸液などの対処療法も重要となってくる。

一般に下痢を呈する疾患は、急性下痢か慢性下痢か、小腸性下痢か大腸性下痢かによって、ある程度の予想が可能となってくる。急性と慢性の鑑別は飼い主からの聞き取りで充分行えるが、小腸性と大腸性の鑑別は、便の回数や状態などから獣医師の判断に委ねられることになる (Table 3)。下痢の治療には、これらの情報を元に更なる検査を行った上で、発症要因を判断し適切な治療を行うことが重要である。一方で、下痢による体液の消失を防ぐために、輸液、電解質の補給、酸塩基平衡の是正に加え、止瀉薬を用いた対処療法を併行して行うことが望ましい。

下痢の治療薬は、その作用機序により分類される。ロペラミドに代表されるオピオイド受容体活性化薬は、消化管の分泌抑制と運動抑制作用により止瀉作用を示す。ロペラミドはモルヒネと異なり、消化管の受容体にしか作用しないため、麻薬指定を受けることはない。薬用炭などの吸着剤は、消化管内の毒物や細菌などを吸着し腸粘膜への刺激を抑制するが、長期投与によりビタミンなどの必要栄養素も吸着するため注意が必要である。タンニン酸アルブミンなどの収斂剤は、腸粘膜上に不溶性皮膜を形成することで粘膜上皮を保護する。ベルベリンなどの防腐剤は、オウレン等の生薬成分であり、腸内有害細菌に対する殺菌作用とともに、消化管吸収阻害作用を持つ。乳酸菌やビフィズス菌などの有用細菌は、生菌剤として投与されているが、近年の健康ブームにより動物固有の生菌剤の開発も進んでいる (下痢に対する治療薬の詳細は Table 4 を参照して頂きたい)。

2) 便秘

下痢と同様に、便秘も様々な疾患により引き起こされる二次的な症状の一つであり、排便がほとんど無いか、あるいは全くない状態を示す。小動物の便秘も通常認められる疾患ではあるが、下痢ほど高頻度ではない。便秘の原因となる疾患には、水分摂取不足や異物混入などの食餌性、環境変化や肛門傷害による疼痛、腫瘍や骨折などによる腸管の物理的障害、神経障害などが考えられるので、その特定と治療を、便秘への対処療法と並行して行う必要がある。

便秘の治療には、温湯や生理食塩水の注腸もしくは瀉下剤が用いられるが、これらの適応は機能性の便秘であり、器質的障害に起因する便秘には効果が少ない。瀉下剤は、その作用機序により分類される。硫酸マグネシウムなどの塩類下剤は、腸管内に留まり高浸透圧環境を作ることで、消化管からの水分吸収が抑制され軟便になることから、浸透圧性下剤とも呼ばれる。カルメロースやメチルセルロースなどの、膨張性下剤は水分を吸収することで膨張し、消化管の伸展受容器を刺激して蠕動運動が活性化され排便が促される。刺激性下剤には、ヒマシ油やフェノールフタレイン誘導体などがあり、腸粘膜を化学的に刺激することで、蠕動運動と水分の分泌を増加させ軟便の排出を促進する。グリセリン等は粘膜の粘滑作用と糞便の軟化作用を持つ粘滑性下剤に属し、安全性も高いことから頻繁に用いられる。

近年、これまでの瀉下剤の作用機構に加えて、新たな下痢誘発機構が明かとなってきた¹²⁾。ある種の下剤、特にヒマシ油、フェノールフタレイン、ビスコジル等の刺激性瀉下剤は、壁内腸管神経、消化管平滑筋、上皮細胞において、一酸化窒素や血小板活性化因子の産生と放出を促す (Table 5)。その結果、粘膜上皮細胞からの粘液などの分泌増加により軟便をまねき、消化管平滑筋の弛緩により腸内容物の通過速度が増加し、下痢が誘発される (Fig. 5)。一酸化窒素や血小板活性化因子の関与は、様々な腸炎でも報告されており、腸炎発症時の下痢も同様の機構を介して起こることが示唆されている (便秘に対する治療薬の詳細は Table 6 を参照して頂きたい)。

3) 炎症性腸炎

炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease; IBD) は炎症性細胞の消化管粘膜組織への浸潤を特徴とする。IBD の原因は特発的であり詳細は解明されていないが、消化管組織への食物、腸内細菌、寄生虫などの抗原暴露による免疫異常が発症原因と考えられている。リンパ球や好酸球など、浸潤する細胞の種類により、リンパ球性腸炎や好酸球性腸炎へ分類され、それぞれの分類により適切な治療戦略が立てられる。例えば、好酸球性腸炎に対しては食餌療法が有効であり、薬剤としてはコルチコステロイドが用いられることが多い。IBD の発症機構は未解明であるため、診断時には他の消化器疾患からの除外診断が重要となっている。なかでも食物アレルギーや過敏症ならびに感染性の疾患と腫瘍に対しては、必ず除外診断を行う必要がある。

小動物における IBD の一般的な症状として、猫では嘔吐、体温低下、下痢があげられる。

また、結腸炎を起こしている場合には下血が観察される。一方、犬の IBD においては下痢の症状が頻繁に観察されるが、嘔吐はそれほど認められず、猫と同様に結腸炎では下血を伴うことが多い。食欲不振や体重減少は IBD の症状に応じて頻度や程度が変化する。

これまで、IBD の病態や発生機序について、炎症性反応や消化管免疫応答の立場からの粘膜面における研究が多数行われてきた。そして、サイトカイン抗体を用いた治療薬の開発などが行われてきた。一方、IBD においては炎症の進行にともなって消化管運動機能の異常が起こることが知られており、この運動機能異常が IBD の重篤度に影響すると考えられている²⁷⁾。消化管の運動機能障害は、腸内フローラの乱れや栄養障害を引き起こし、全身性疾患へとつながるのみならず、炎症性腸疾患をさらに悪化させる増悪因子として働くことが知られており、臨床分野においても非常に重要な意味を持つ。

多くの IBD、特にリンパ球性、プラズマ細胞性、好酸球性の疾患に対しては、副腎皮質ホルモン（コルチコステロイド）が頻繁に使用されている。しかし、コルチコステロイドは、バイオプシーなどにより IBD の確定診断を下した後に使用すべきであり、初期段階での使用は避けなければならない。消化管リンパ腫なども類似疾患であるが、このような疾患でコルチコステロイドを使用した場合、ステロイド耐性などの点から、その後の腫瘍に対する治療戦略に大きな問題を残すことになる。また、コルチコステロイドの使用には、その作用機序から、消化管疾患において考慮しなければならない大きな副作用がある。コルチコステロイドは、ホスホリパーゼ A₂ を阻害するリポコルチンタンパク質の合成を促し、結果的に抑制性プロスタグランジン（プロスタグランジン E₂ や I₂）ならびにロイコトリエンの合成を阻害することで、抗炎症作用を発揮する。しかし、生理的にこれらのプロスタグランジン類は、消化管粘膜の血流量を維持することで粘膜保護作用に寄与していることから、コルチコステロイドでこの保護作用が減弱すると、重篤な消化管粘膜障害が発生する。コルチコステロイドの使用にあたっては、このような副作用も常に念頭に置いて使用すべきである。獣医療においても、IBD に関してはまだ確立した診断法や治療法がないことから、今後更なる研究が必要な分野である。

4. 炎症性腸炎と消化管運動障害

1) 消化管収縮機構の炎症性腸炎による変化

消化管などの平滑筋細胞の収縮は基本的には、ミオシン軽鎖（Myosin Light Chain ; MLC）の可逆的なリン酸化により制御されている。受容体の刺激により細胞外から流入した Ca²⁺ または細胞内 Ca²⁺ 貯蔵部位から放出された Ca²⁺ は、Ca²⁺-カルモジュリン複合体 (Ca/CaM) を形成しミオシン連鎖キナーゼ (Myosin Light Chain Kinase ; MLCK) 活性を増加し、最終的に MLC をリン酸化する^{11, 13)}。リン酸化 MLC はアクチンと相互反応することにより、平滑筋の収縮が起こる。一方、リン酸化 MLC は、ミオシン軽鎖ホスファターゼ (Myosin Light Chain Phosphatase ; MLCP) によって脱リン酸化され、収縮レベルが一定に保たれるとともに、受容体刺激が解除された場に弛緩が起こる (Fig. 6)。

消化管平滑筋において、アセチルコリンなどの受容体作動薬は、各種タンパク質を介する機構により、低濃度の細胞内 Ca^{2+} で強い収縮を起こす作用、つまり Ca^{2+} 感受性増加作用を有しており¹⁴⁾、この Ca^{2+} 感受性増加作用は MLCP 活性の抑制によることが報告されている^{17, 20)}。MLCP は基質であるリン酸化 MLC と結合し、その脱リン酸化を触媒しているため、MLCP 活性の減弱はリン酸化 MLC の増加を、つまり収縮の増強を招くことになる。この MLCP 活性の抑制機構には、主に2つのタンパク質が関与している。一つは、低分子量 G タンパクの一種である RhoA を介して、ROCK (Rho-associated kinase) が活性化され、MLCP が抑制される経路である。他の一つは、受容体作動薬がプロテインキナーゼ C (Protein Kinase C ; PKC) を活性化し、内因性 MLCP 阻害タンパク質 (CPI-17) がリン酸化されることで、MLCP 活性を抑制する経路である^{8, 20)}。CPI-17 は平滑筋組織でよく発現しており、CPI-17 を介した MLCP の活性抑制機構の重要性についても活発な議論がなされている。このように、平滑筋の収縮は Ca^{2+} /CaM 系による MLCK の活性化と MLCP 活性のバランスによる複雑な制御を受けている。

消化管運動は、基本的に筋層間神経叢から放出される神経伝達物質により制御されていることから、その運動は神経終末から放出されたアセチルコリンにより最も影響を受ける。人や動物の炎症性腸炎における消化管収縮異常は、平滑筋収縮に関与する電位依存 Ca^{2+} チャンネルの抑制や K^{+} チャンネルの活性化^{1, 18)}、活性酸素の産生¹⁰⁾、神経系の構造や機能変化など様々な機構が関与することが報告されている。しかし、消化管平滑筋収縮の主因となるアセチルコリンによる Ca^{2+} 感受性増加機構の変化という観点に立った研究は限られた報告しかされていない。著者等は、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を経口投与することにより作製した実験的腸炎モデル動物で、消化管運動機能不全分子機構の少なくとも一部が、アセチルコリンによる Ca^{2+} 感受性増加機構の破綻によることを示唆している。この Ca^{2+} 感受性増加機構の阻害は、炎症にともなうインターロイキン- 1β の増加により、CPI-17 発現量が減少し、CPI-17 による MLCP への抑制作用が解除された結果、MLCP 活性が亢進し、リン酸化 MLC が減少し、平滑筋収縮が抑制されると考えている。

2) 消化管弛緩機構の炎症性腸炎による変化

消化管運動は、消化管平滑筋の収縮と弛緩のバランスで正常な機能が果たされている。そのため、消化管平滑筋の弛緩機構が阻害されることによっても、消化管運動機能異常が起こると考えられている。

既に述べたとおり、PAR-2 は消化管平滑筋に多数分布しており、消化管運動の制御において重要な役割を担うと考えられている。一方、炎症性腸疾患の病態においては、肥満細胞等の炎症性細胞の浸潤によりプロテアーゼ放出量が増加するとともに、粘膜などからの出血傾向の亢進により、血液凝固因子の放出量も増加する。PAR-2 はプロテアーゼのみならず血液凝固因子の VIIa や Xa により活性化されることから⁴⁾、IBD 病態時には PAR-2 が慢性的に活性化されている可能性が考えられる。PAR-2 はその活性化様式の特異性から、

受容体がいったん活性化されると、その受容体は細胞内へ取り込まれ、次の受容体が細胞膜に発現しない限りは再活性化されない。DSS の投与により実験的に腸炎を発症させた動物においては、消化管筋層の PAR-2 mRNA の発現量が減少していることから、PAR-2 タンパク質の downregulation が起こっていると考えられる。実際、腸炎を起こした消化管の PAR-2 作動薬に対する弛緩反応は減弱している²³⁾ (Fig. 7)。この結果は、消化管炎症動物では消化管弛緩機構の減弱も起こっており、それが下痢や炎症を増悪する一因となる可能性を示唆するものである。

おわりに

これまで、消化器疾患に対する治療薬の多くは、潰瘍治療薬のように胃や十二指腸などの粘膜保護や粘膜上皮細胞からの分泌制御作用、または制吐薬のように中枢での作用を目的としたものが多く見られた。一方、消化管運動の治療を目指した薬物は、古典的製剤として下痢や便秘の改善を目的としたものがあるが、その適用は対処療法的に使用されることがほとんどであった。近年、人医療分野では、胃もたれ、食欲不振、悪心、嘔吐、胸やけなどの上部消化器症状を主訴とする患者が増加しており、胃・十二指腸運動機能異常を伴うことから、機能的消化器疾患（機能的ディスペプシア）と呼ばれている。この疾患を持つ患者は、上部消化管の不快感を訴えるが内視鏡検査を行ってもガンや潰瘍は発見されず、粘膜の炎症さえも見られないことが多い。そのため、セロトニン受容体作動薬（5-HT₄ 作動薬）に代表される消化管運動促進薬が開発され、大きな効果を上げている。

また、炎症性腸疾患は、人ではクローン病や潰瘍性大腸炎などの特定疾患として難病指定されている。発症原因が不明のため、TNF- α 抗体など炎症を抑制するための新規治療薬の開発が行われている。小動物臨床においても炎症性腸疾患は問題となっており、治療薬の開発が待たれている。これらの根治療法が困難な炎症性腸疾患においては、原因となる食物やストレスの除去に加えて、低下した消化管運動を改善し、消化管内の腸内細菌叢などの環境を正常な状態に戻すことは、炎症を寛解するためにも重要と考えられている。今後は、消化管運動改善の観点から新たな治療薬の開発が望まれる。

文献

- 1) Akbarali, H. I., Pothoulakis, C., Castagliuolo, I.: Altered ion channel activity in murine colonic smooth muscle myocytes in an experimental colitis model. *Biochem Biophys Res Commun*, 275(2): 637-42.2000.
- 2) Bayliss, W. M., Starling, E. H.: The movements and innervation of the small intestine. *J Physiol*, 24: 99-143.1889.
- 3) Bayliss, W. M., Starling, E. H.: The movements and innervation of the large intestine. *J Physiol*, 26: 107-118.1900.
- 4) Camerer, E., Huang, W., Coughlin, S. R.: Tissue factor- and factor X-dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(10): 5255-60.2000.
- 5) Cenac, N., Garcia-Villar, R., Ferrier, L., Larauche, M., Vergnolle, N., Bunnett, N. W., et al.: Proteinase-activated receptor-2-induced colonic inflammation in mice: possible involvement of afferent neurons, nitric oxide, and paracellular permeability. *J Immunol*, 170(8): 4296-300.2003.
- 6) Chang, E. B., Sitrin, M. D., Black, D. D. *Gastrointestinal, Hepatobiliary and Nutritional Physiology*: Lippincott-Raven; 1996.
- 7) Chin, A. C., Vergnolle, N., MacNaughton, W. K., Wallace, J. L., Hollenberg, M. D., Buret, A. G.: Proteinase-activated receptor 1 activation induces epithelial apoptosis and increases intestinal permeability. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(19): 11104-9.2003.
- 8) Eto, M., Ohmori, T., Suzuki, M., Furuya, K., Morita, F.: A novel protein phosphatase-1 inhibitory protein potentiated by protein kinase C. Isolation from porcine aorta media and characterization. *J Biochem (Tokyo)*, 118(6): 1104-7.1995.
- 9) Fiorucci, S., Mencarelli, A., Palazzetti, B., Distrutti, E., Vergnolle, N., Hollenberg, M. D., et al.: Proteinase-activated receptor 2 is an anti-inflammatory signal for colonic lamina propria lymphocytes in a mouse model of colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(24): 13936-41.2001.
- 10) Gonzalez, A., Sarna, S. K.: Different types of contractions in rat colon and their modulation by oxidative stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 280(4): G546-54.2001.
- 11) Hartshorne, D. J., Ito, M., Erdodi, F.: Myosin light chain phosphatase: subunit composition, interactions and regulation. *J Muscle Res Cell Motil*, 19(4): 325-41.1998.
- 12) Izzo, A. A., Gaginella, T. S., Mascolo, N., Capasso, F.: Recent findings on the mode of action of laxatives: the role of platelet activating factor and nitric oxide. *Trends Pharmacol Sci*, 19(10): 403-5.1998.

- 13) Kamm, K. E., Stull, J. T.: The function of myosin and myosin light chain kinase phosphorylation in smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 25: 593-620.1985.
- 14) Karaki, H., Ozaki, H., Hori, M., Mitsui-Saito, M., Amano, K., Harada, K., et al.: Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev*, 49(2): 157-230.1997.
- 15) Kawabata, A., Kinoshita, M., Nishikawa, H., Kuroda, R., Nishida, M., Araki, H., et al.: The protease-activated receptor-2 agonist induces gastric mucus secretion and mucosal cytoprotection. *J Clin Invest*, 107(11): 1443-50.2001.
- 16) Kawabata, A., Kuroda, R., Nishida, M., Nagata, N., Sakaguchi, Y., Kawao, N., et al.: Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in the pancreas and parotid gland: Immunolocalization and involvement of nitric oxide in the evoked amylase secretion. *Life Sci*, 71(20): 2435-46.2002.
- 17) Kimura, K., Ito, M., Amano, M., Chihara, K., Fukata, Y., Nakafuku, M., et al.: Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science*, 273(5272): 245-8.1996.
- 18) Kinoshita, K., Sato, K., Hori, M., Ozaki, H., Karaki, H.: Decrease in activity of smooth muscle L-type Ca²⁺ channels and its reversal by NF-kappaB inhibitors in Crohn's colitis model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 285(3): G483-93.2003.
- 19) Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762): 656-60.1999.
- 20) Li, L., Eto, M., Lee, M. R., Morita, F., Yazawa, M., Kitazawa, T.: Possible involvement of the novel CPI-17 protein in protein kinase C signal transduction of rabbit arterial smooth muscle. *J Physiol*, 508 (Pt 3): 871-81.1998.
- 21) Mule, F., Baffi, M. C., Cerra, M. C.: Dual effect mediated by protease-activated receptors on the mechanical activity of rat colon. *Br J Pharmacol*, 136(3): 367-74.2002.
- 22) Sanders, K. M., Ordog, T., Ward, S. M.: Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 282(5): G747-56.2002.
- 23) Sato, K., Ninomiya, H., Ohkura, S., Ozaki, H., Nasu, T.: Impairment of PAR-2-mediated relaxation system in colonic smooth muscle after intestinal inflammation. *Br J Pharmacol*, 148(2): 200-7.2006.
- 24) 多摩獣医臨床研究会編；犬・猫の疾病統計-2002年度の動向-, 2004.
- 25) Teng, B., Murthy, K. S., Kuemmerle, J. F., Grider, J. R., Makhoulouf, G. M.: Selective expression of vasoactive intestinal peptide (VIP)2/pituitary adenylate cyclase-activating

- polypeptide (PACAP)3 receptors in rabbit and guinea pig gastric and tenia coli smooth muscle cells. *Regul Pept*, 77(1-3): 127-34.1998.
- 26) Vergnolle, N., Macnaughton, W. K., Al-Ani, B., Saifeddine, M., Wallace, J. L., Hollenberg, M. D.: Proteinase-activated receptor 2 (PAR2)-activating peptides: identification of a receptor distinct from PAR2 that regulates intestinal transport. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(13): 7766-71.1998.
- 27) Vermillion, D. L., Huizinga, J. D., Riddell, R. H., Collins, S. M.: Altered small intestinal smooth muscle function in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 104(6): 1692-9.1993.

Table 1 犬と猫の疾病発生順位に見る消化管疾病(50位以内)

犬の疾病発生順位	疾病名	例数	発生率(%)	猫の疾病発生順位	疾病名	例数	発生率(%)
1	下痢	297	3.94	6	歯肉および口内炎	137	3.06
12	胃炎	109	1.45	10	食欲不振	82	1.83
15	急性胃腸炎	99	1.31	11	下痢	80	1.79
18	食欲不振	88	1.17	13	胃炎	73	1.63
22	胃腸炎	75	1	19	便秘	46	1.03
25	急性胃炎	71	0.94	21	嘔吐	41	0.92
27	嘔吐	68	0.9	22	胃腸炎	38	0.85
31	細菌性下痢	60	0.8	25	急性胃炎	34	0.76
35	急性大腸炎	52	0.69	34	急性胃腸炎	20	0.45
41	急性腸炎	41	0.54	36	急性腸炎	18	0.4
47	軟便	32	0.42	36	細菌性下痢	18	0.4
48	消化不良性下痢	31	0.41		以下省略		

※「イヌ・ネコの疾病統計2002度の動向」(2004)より抜粋

Table 2 プロテアーゼ活性化受容体の比較

	PAR-1	PAR-2	PAR-3	PAR-4
アミノ酸数	425残基(ヒト)	397残基(ヒト)	374残基(ヒト)	385残基(ヒト)
活性化プロテアーゼ(強)	トロンピン	トリプシン、トリプターゼ、トリプシン-2	トロンピン	トロンピン、トリプシン
活性化プロテアーゼ(弱)	トリプシン、血液活性化因子 VIIa、Xa、グラザイムA、プラスミン	MT-セリンプロテアーゼ1、Der p3、Der P9、VIIa、Xa、コックローチプロテアーゼ	トリプシン、Xa	カゼプシンG、VIIa、Xa
不活性化プロテアーゼ	カゼプシンG、プロテイナーゼ3、エラスターゼ、キマーゼ	エラスターゼ、キマーゼ	カゼプシンG	不明
テザーリガンド配列	SFLLR(ヒト) SFFLR(マウス/ラット)	SLIGKV(ヒト) SLIGRL(マウス/ラット)	TFRGAP(ヒト) SFNGGP(マウス)	GYPGQV(ヒト) GYPGKF(マウス)
選択的活性化ペプチド	TFLLR-NH ₂ TFRIFD	SLIGKV-NH ₂ (ヒト) SLIGRL-NH ₂ (マウス/ラット)	無し	GYPGKV-NH ₂ GYPGQV-NH ₂ AYPGKF-NH ₂
選択的拮抗剤	RWJ-56110 PPACK(catalytic selective)	ENMD-1068		YD-3
主な分布	血小板(ヒト、モルモット)、腎臓、脳、歯肉、食道、胃、小腸、大腸、血管	腎臓、C-繊維、皮膚、歯肉、唾液腺、胃、小腸、大腸、血管	血小板(マウス、ラット、ウサギ)	血小板(ヒト、マウス、ラット、モルモット)、食道、結腸

Table 3. 小腸性下痢と大腸性下痢の分類

状態	小腸性下痢	大腸性下痢
一回当たりの便の量	増加	減少
粘液や潜血	あまり見られない	よく見られる
便の質	さまざま	未消化物は含まれない
メレナ	たまに見られる	見られない
排便回数	若干増加または正常	増加
しぶり	ない	イヌではよく見られる
体重	慢性化で減少	変化ないことが多い
嘔吐	よく見られる	あまり見られない

Tabel 4 主な止瀉薬と投与量

作用機序による分類	薬物名	商品名	使用量	注意点
オピオイド受容体活性化薬	ロペラミド	イモジウム・ロペミン	犬: 0.08-0.2mg/kg PO 猫: 0.08-0.16mg/kg PO	小型犬やコリー種のイヌでは過敏症などの副作用の危険性有り
吸着剤	薬用炭	薬用炭	犬・猫: 2-8g/Body PO	長期投与で必須栄養素の吸収低下の可能性有り
収斂剤	タンニン酸アルブミン	タンニン酸アルブミン・タンナルピン	犬・猫: 0.3-1g/kg PO	多剤を吸着する可能性有り。併用は避けるのが望ましい。
防腐剤	ペルペリン	フェロペリン散・塩化ペルペリン錠	犬・猫: 0.15-0.25g/Body PO	副作用はないが、作用が強い場合には便秘を招く

Tabel 5 各種瀉下剤によるNO合成酵素と血小板活性化因子の活性化作用

瀉下剤	構成型NO合成酵素	誘導型NO合成酵素	血小板活性化因子	文献
ヒマシ油	↑	↑	↑	26)
フェノールフタレイン誘導體	→	↑	↑	5, 11)
ピサコジル	→	↑	↑	5, 11)
センナ	↑	→	→	5, 16)
カスカラ	↑	↑	不明	16)
胆汁酸塩	→	↑	↑	5, 25)
硫酸マグネシウム	↑	→	↑	5, 14)
マンニトール	→	→	→	5, 14)

↑: 活性化する、→: 活性化しない

(Izzo et al., 1998)

Tabel 6 主な瀉下薬と投与量

作用機序による分類	薬物名	商品名	使用量	注意点
塩類下剤 (浸透圧性下剤)	硫酸マグネシウム	硫酸マグネシウム	犬: 5-25g/Body PO 猫: 2-5g/Body PO	腎障害の場合、マグネシウム蓄積が起こる。フルオロキノロン系抗生剤の吸収を阻害する。
膨張性下剤	カルメロース	バルコーゼ	犬・猫の情報なし 成人: 1.5-6g/Body PO	メチルセルロースと同一作用機序。
刺激性下剤	ヒマシ油 (カストールオイル)	ヒマシ油	犬: 8-30mL/Body PO 猫: 4-10mL/Body PO	過剰投与により電解質損失がある。妊娠時には早産注意。
粘滑性下剤	グリセリン	グリセリン	犬・猫: 1-2mL/kg PO	利尿作用もあり眼内圧低下に効果的だが、脱水時は禁忌。

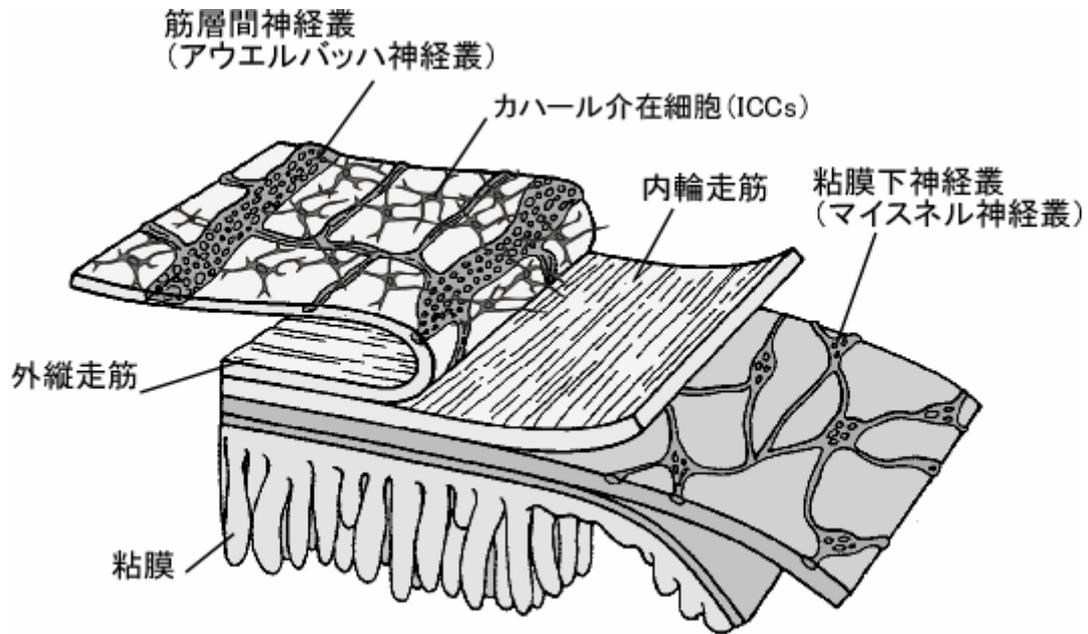


Fig. 1 消化管壁の基本構造

消化管壁の主要構造は、外側から外縦走筋，筋層間神経叢（アウエルバッハ神経叢），内輪走筋，粘膜下神経叢，粘膜となっている．筋層間神経叢は主に，外縦走筋と内輪走筋の収縮弛緩を制御することで消化管運動調節を，また，粘膜下神経叢は主に粘膜からの分泌を制御する．

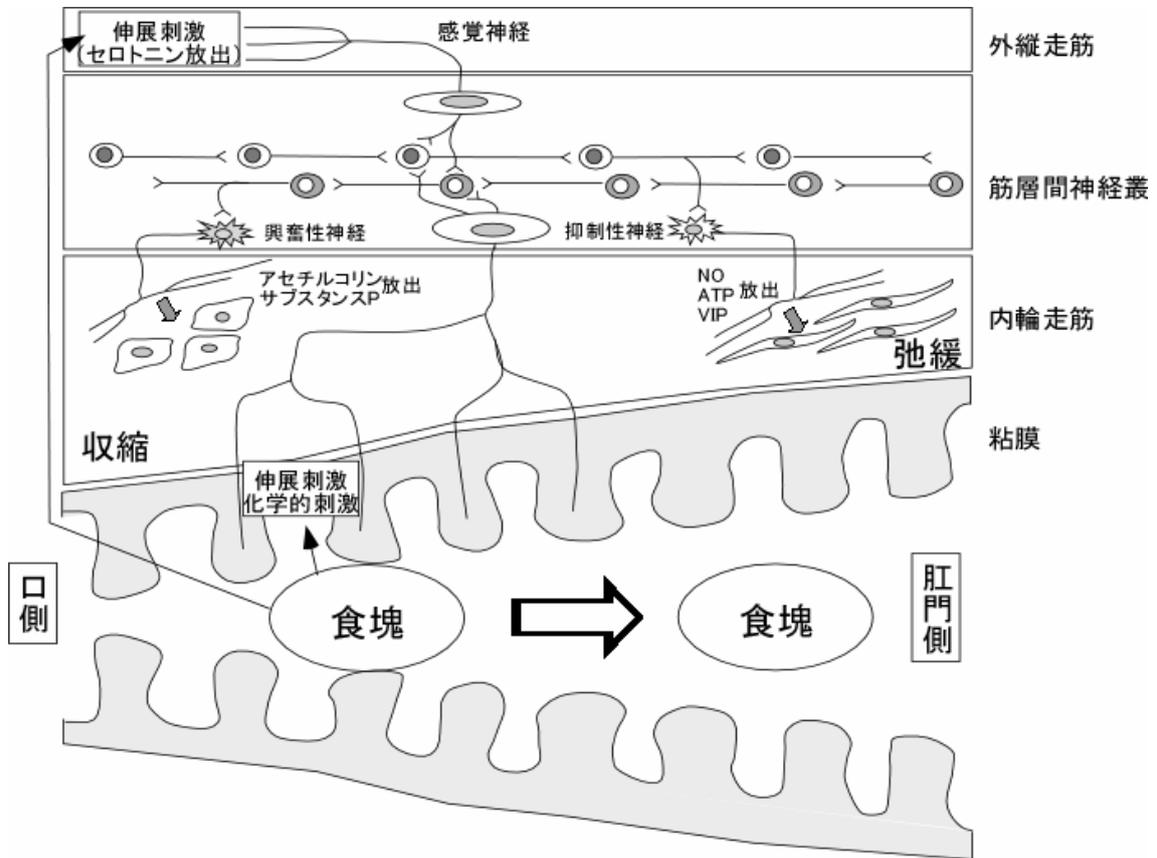


Fig. 2 消化管蠕動運動の調節機構

消化管には、粘膜と外縦走筋に、伸展刺激や化学物質に対して感受性を持つ受容器が存在する。食物塊が消化管内腔に入ってくると、これらの受容器が刺激を受けることで、食塊より口側の筋層では、興奮性神経終末より分泌されるアセチルコリンやサブスタンスPにより収縮する。一方、食塊より肛門側は、抑制性神経終末より分泌される一酸化窒素(NO)、ATPならびにVIPなどにより、弛緩がおこる。これらの一連の反応により、消化管は蠕動運動を起こし、管腔内の食塊を滞ることなく、肛門側へ移動させる。

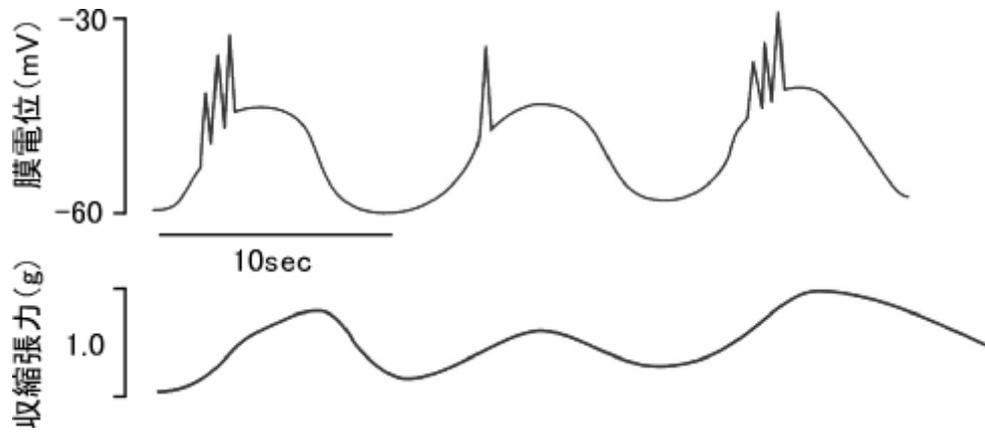


Fig. 3 消化管平滑筋の膜電位と収縮張力の基本リズム

消化管の平滑筋細胞は膜電位が -50mV 前後で変動する自発性の電位リズム（活動電位）を刻む。この活動電位がある閾値を超えるとスパイク電位を発生し、平滑筋が強く収縮する。活動電位は、蠕動運動の基本であり、アセチルコリンなどの神経伝達物質などによって、修飾を受け、リズムやその振幅が変化する（Chang et al.,1996）。

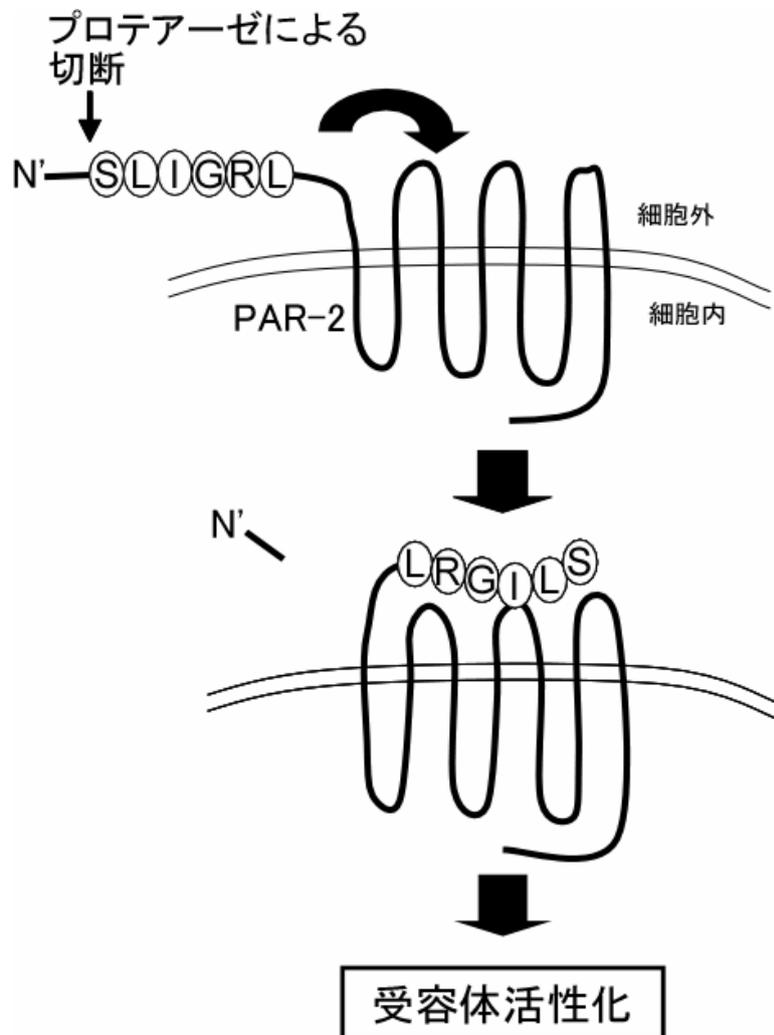


Fig. 4 プロテアーゼ活性化受容体 (PAR-2) の活性化様式

細胞外の受容体 N 末がトリプシンなどのセリンプロテアーゼで切断されることにより構造変化を起こし、受容体膜貫通部位の細胞外第 2 ループへ結合し受容体が活性化される。活性化された受容体は、最終的には細胞内へ取り込まれるなどのダウンレギュレーションが起こる。

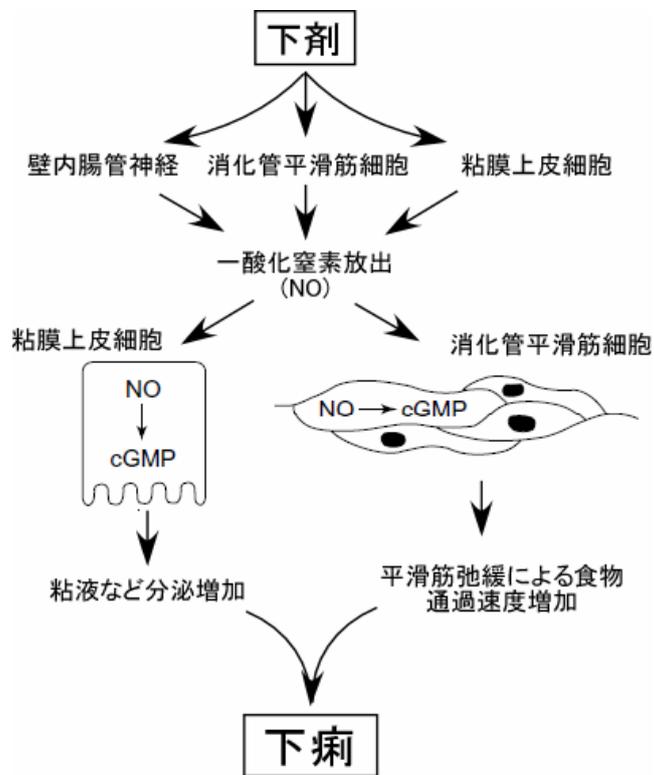


Fig. 5 下剤による下痢発症機構への一酸化窒素の関与

下剤は壁内腸管神経，消化管平滑筋，粘膜上皮へ作用し，一酸化窒素（NO）を産生する．NOは上皮細胞へ作用して粘液分泌を活性化するとともに，消化管平滑筋の弛緩を起こすことで，下痢を誘発する(Izzo, et al., 1998)．

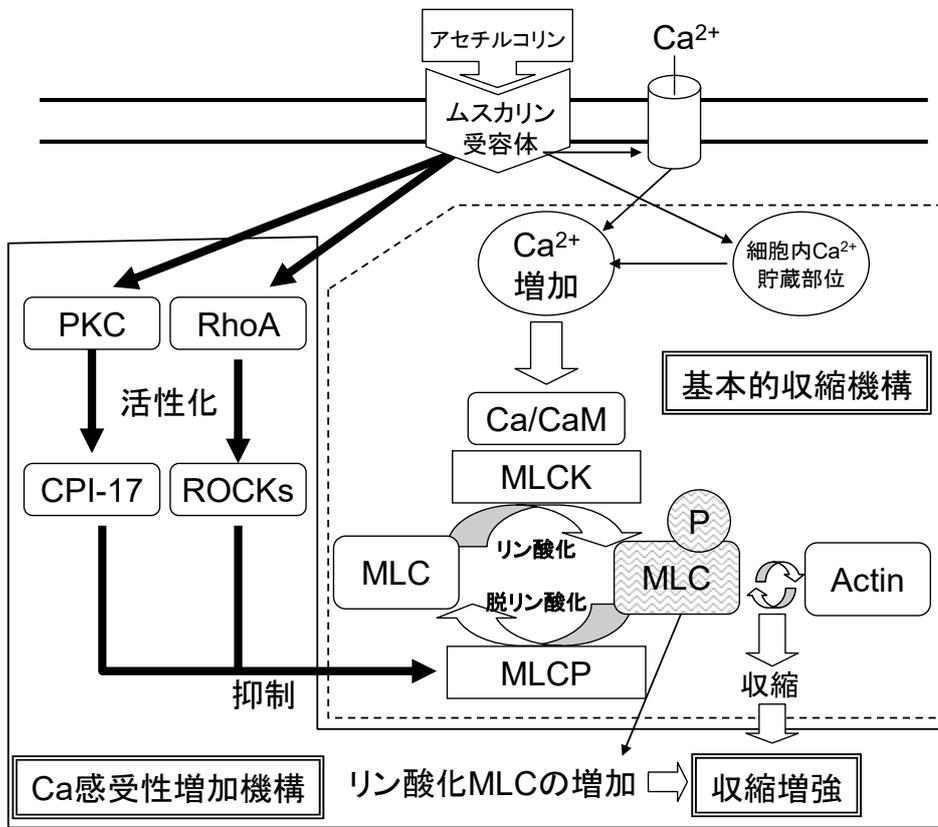


Fig. 6 平滑筋の収縮機構と Ca²⁺感受性増加機構

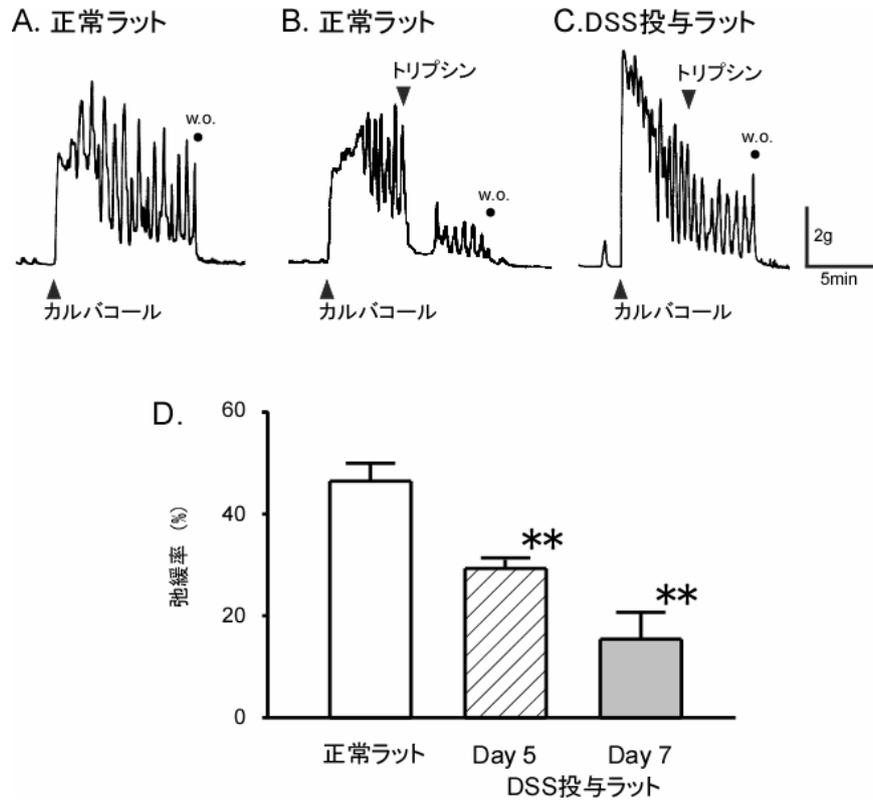


Fig. 7 カルバコール1収縮に対するトリプシンの収縮抑制の比較

正常ラットにおけるカルバコール収縮の典型例(A), 正常ラットにおけるトリプシンによるカルバコール収縮抑制作用(B), 7日間DSS投与ラットにおけるトリプシンによるカルバコール収縮抑制作用(C). 正常ラットとDSS投与ラット(5日間および7日間)の摘出結腸標本におけるカルバコール収縮に対するトリプシンの収縮抑制を比較した(D). トリプシン適用前のカルバコール収縮を100%とし, 弛緩作用を評価した(n=7-9, **: P<0.05). w.o.; 洗浄.