

3. 機能性消化管障害の病態と臨床

兵庫医科大学消化器内科

三輪 洋人

Key words : 機能性ディスペプシア, 過敏性腸症候群 (IBS), 運動機能異常, 知覚過敏, ストレス

はじめに

胃や腸の不調は内科医が頻繁に遭遇する症状である。その不調の原因を探すため、しばしば内視鏡検査やCT検査などが行われる。我が国の消化管学は、早期がんの診断など形態学を中心にして発展してきた経緯があり、消化器症状があればどこでもすぐに質の高い内視鏡やCT検査を受けることができる。しかし、不調の原因として、潰瘍やがんなどの器質的疾患が見つかることはむしろ少ない。図1は、上腹部症状を主訴に医療機関を受診した患者のうち、内視鏡検査で器質的疾患を認めた人の割合を示している¹⁾。この結果、症状の原因となる器質的疾患は約1割に認められたに過ぎなかった。器質的疾患が症状の原因となっていることはそれほど多くないのである。このように、器質的疾患によらない腹部症状を慢性的に訴える疾患は機能性消化管障害 (functional gastrointestinal disorder : FGID) と呼ばれる。FGID患者数が極めて多いだけでなく、同時に患者のQOL (quality of life) は大きく低下しているため、これらの患者を正しく診断し、治療することが必要である。それでは、何故腹部症状が起こるのだろうか。そして、どのように治療すればよいのであろうか。

1. 機能性消化管障害の特徴

FGIDの代表的疾患は、内視鏡で異常を認めないのに慢性的にディスペプシア (上腹部) 症状を呈する機能性ディスペプシア (functional dyspepsia : FD) と器質的疾患がないのに腹痛と便秘・下痢などの便通異常を呈する過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome : IBS) である²⁾ (表)。しかし、よく考えてみると、誰だって胃が痛くなったり、下痢や便秘になったりする。胃腸の不調があるだけで病人といえるだろうか。健常人と患者を区別するのは症状がどの程度起こるかである。健常人では腹部症状は稀あるいは時々起こるのに対して、FDやIBSの患者では胃腸の不調は慢性的に起こる。ただ慢性的とはいえ、いつでも症状があるわけではない。症状は慢性的ではあるが、持続的ではない。症状は消長し、また時折出現する。前述のように、IBSは何らかの原因を契機に腹痛などの症状と排便異常が生じる疾患であるが、我々が下痢型IBS患者の排便回数を調査した結果、IBS患者の平常時の排便回数は平均1.4回と健常人の1.5回と変わらなかったが、症状の発生する日には3.5回へと増加していた³⁾。すなわち、IBS患者は通常は健常人と変わらないが、時として消化管機能異常による症状が現れる。そして、その症状を誘発する引き金がストレスなのである。IBS患者が通勤電車内での便意を催すのは代表的な例であるが、これ以

略歴は118頁に記載

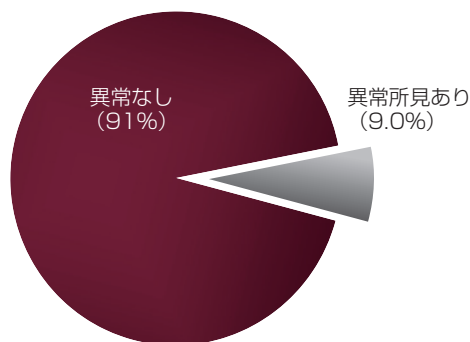


図 1. 上腹部症状患者での内視鏡異常所見の割合 (1,027 例の解析) (文献 1 より引用・改変)

上腹部症状のために内視鏡を施行された 1,027 例のうち、異常所見（器質的疾患）を認めた患者の割合は 90 例（9.0%）に過ぎなかった。器質的疾患の内訳は逆流性食道炎 27 人（30%）、びらん性胃炎 27 人（30%）、胃潰瘍 20 人（22%）、十二指腸潰瘍 7 人（8%）で胃がんは 3 人（0.3%）に過ぎなかった。

表. 日本消化器病学会ガイドラインによる機能性ディスペプシア（FD）と過敏性腸症候群（IBS）の定義

機能性ディスペプシア (FD; functional dyspepsia)
症状の原因となる器質的、全身性、代謝性疾患がないにもかかわらず慢性的に心窩部痛や胃もたれなどの心窩部を中心とする腹部症状を呈する疾患
過敏性腸症候群 (IBS; irritable bowel syndrome)
腹痛あるいは腹部不快感とそれに関連する便通異常が慢性もしくは再発性に持続する疾患

外にさまざまなストレスが原因となりうる。もちろん疲労もストレスである。図 2 に興味深い実験結果を示す。ストレスは生物学的には CRH (corticotropin-releasing hormone) が分泌されることと同義と考えられるが、Fukudo ら⁴⁾ はストレスホルモン CRH を静脈内投与して大腸の運動を調べたところ、CRH 投与によっても健常者での大腸運動はさほど変化がなかったのに対し、IBS 患者では大腸運動が大きく増加したことを示した。これは FGID 患者の消化管がストレスに対して過剰に応答していることを意味している。FGID の本質はストレスに対する消化管の過剰応

答と考えられる。これは基本的に FD にも共通していることである。それでは、何故ストレスが症状を起こすのであろうか。1980 年代から FGID の研究が本格化してきたため、その研究の歴史は三十数年に過ぎないが、それでも FGID の病態は徐々に、しかし確実に解明されてきている。

2. 腹部症状の原因と機能性消化管障害

これまでの研究の結果、2 つの生理学的異常が症状発生と強く関連していることが明らかになっている。その 1 つが内臓知覚過敏である (図 3)。直腸内にバルーンを入れて膨らませたときに、IBS 患者では健常者に比して有意に低いバルーン容量で痛みやバルーンを感じていた⁵⁾。これが内臓知覚過敏である。FD 患者の胃内でバルーンを膨らませて痛みの閾値を調べた検討から、FD 患者でも IBS 患者と同様に知覚過敏があることが証明されている⁶⁾。2 つ目の生理学的異常は運動機能異常である。IBS 患者では大腸運動に異常を認め、これが下痢や便秘の原因となる。FD 患者でも胃運動機能異常と症状の強い関連が知られている。食事摂取時の穹窿部反応性弛緩反応の障害は早期満腹感を生じさせ、胃排出時間の遅延は胃もたれを誘発する。この 2 つの生理学的異常が症状を引き起こしていることは明らかであるが、この他にも症状と関連する因子が数多く報告されている。例えば、FD に関しては、精神心理的異常、胃酸分泌異常、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染、食事・生活習慣、幼児期・成長期環境、遺伝子異常ならびに消化管感染症後の残存炎症など多くの因子が症状と関連があることが報告されている。これらの因子がどのように作用しあっているかは難しい問題であるが、私は幼児期・成長期環境、遺伝子異常、消化管感染症後の残存炎症は患者にストレスに対する過剰応答性を付与する因子、そして、精神心理的異常、胃酸分泌異常、*H. pylori* 感染、食事・生活習慣は症状発現を修飾する（強める）因子であると考え、報告している⁷⁾。

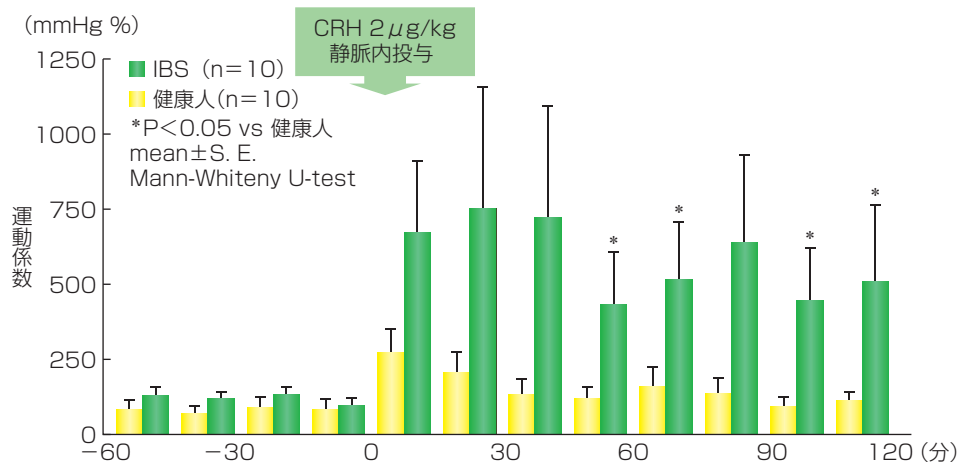


図2. CRH投与に対する大腸運動反応 (文献4より改変, 引用)

corticotropin-releasing hormone (CRH) はストレスホルモンと呼ばれ, ストレス負荷時に分泌されるが, そのCRHをIBS患者と健常者に静脈内投与して腸の運動を調べた研究結果. 健常者での大腸運動はCRH投与によってもさほど変化がなかったのに対し, IBS患者では大腸運動が大きく増加したことが示された. これはストレスに対して腸運動が過剰に反応している結果を表している.

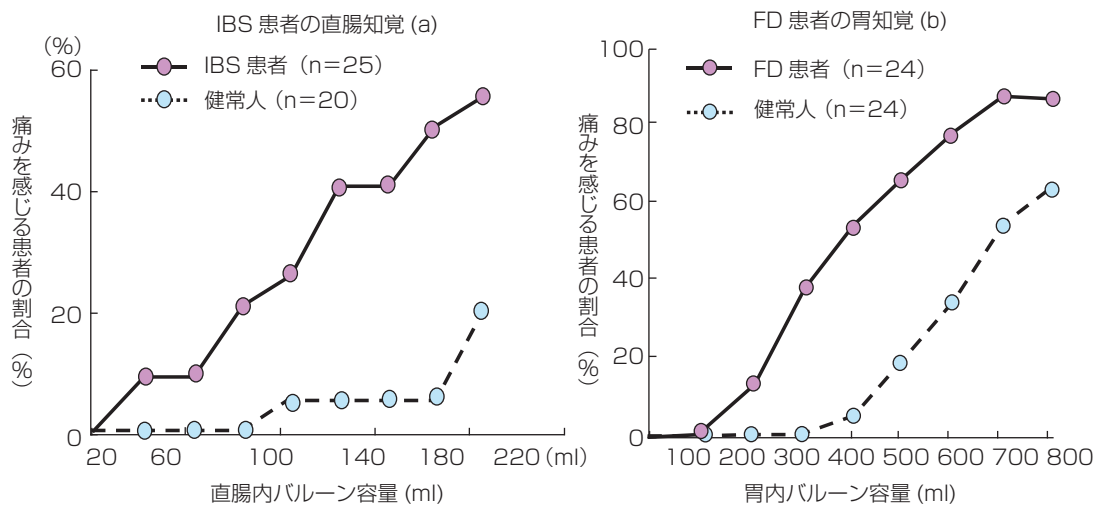


図3. IBSとFDの内臓知覚過敏 (aは文献5より, bは文献6より改変, 引用)

IBSおよびFDの内臓知覚過敏を示す実験. IBS患者では健常者に比して有意に低い直腸内バルーン容量で痛みを感じており (a), FD患者では有意に低い胃内バルーン容量で痛みを感じていた (b). これはIBS患者とFD患者の内臓知覚過敏の存在を示している.

3. 消化管の微細炎症

それでは, ストレスがどのような機序で胃の知覚過敏や運動異常を引き起こすのであろうか.

最近, 十二指腸が胃の生理機能異常を引き起こすのではないかと考えが注目されている. これまでも十二指腸に酸や脂肪を注入すると, もたれや痛みなどの上腹部症状を来すとともに

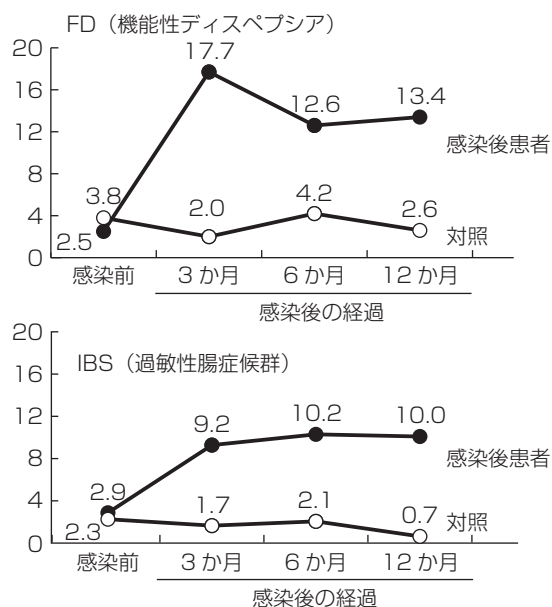


図 4. サルモネラ胃腸炎後の患者群のFD・IBS の発生率 (文献 8 より改変, 引用)

サルモネラ腸炎のアウトブレイクの感染者と非感染者の消化器症状を調べたところ, 感染した患者はコントロールに比してFD, IBS症状を呈する確率がそれぞれ 5.2 倍, 7.8 倍高かったと報告された。これは感染後FD, 感染後IBSと呼ばれているが, 感染治癒後に粘膜に残存する微細炎症がこのような症状を引き起こしている可能性を示唆している。

に胃の知覚閾値を低下させ, 胃運動機能を障害することが知られていた。FD患者では十二指腸粘膜の感受性が亢進していることによって腹部症状を生じやすくなっているのではないかと考えである。十二指腸粘膜の感受性が亢進していることが注目されたのはFDやIBSにみられる微細な消化管炎症である。2002年にスペインで大規模なサルモネラ腸炎が発症し, 多くの感染者が嘔吐, 下痢などの激しい消化器症状を呈したが, 感染治癒後1年間にわたって患者の消化器症状を調べたところ, 感染した患者はコントロールに比してFD, IBS症状を呈する確率がそれぞれ 5.2 倍, 7.8 倍高かったと報告された⁸⁾ (図 4)。これは感染後FD, 感染後IBSと呼ばれ注目されたが, これは主な炎症が消失した後に残存

する微細な炎症がこのような症状を引き起こしている可能性を示唆している。こうして十二指腸の炎症が精力的に調べられた結果, FDでは十二指腸での好酸球や肥満細胞を主とする微細な炎症細胞の浸潤を認めることが明らかとなった。ただ, 重い消化管感染症を経験していないFD患者も多くいることをどう説明すればよいのであろうか。我々は幼少時期の強いストレスがストレスに対する過剰応答性と関連すると考えているが, 我々が最近行った動物実験により新たな知見が生まれている⁹⁾。FGID患者には幼少期に強いストレスを受けた既往のある人が多いが, これを応用したモデル動物に母子分離ストレスモデルがある。生後間もなくのラットはいつも母ラットに密着しているが, 1日のうち2時間程度母ラットと違う場所に隔離するとベビーラットは非常に大きなストレスを感じる (母子分離ストレス)。2時間程度の分離を行うのは数時間以上分離するとベビーラットはストレスで死んでしまうからである。このような母子分離を生直後から約10日程度行った後に母子分離を終了し, その後は母ラットと同じケージで飼育する。その後7~8週で成長したラットは内臓知覚過敏を生じ, また, 下痢をするようになるのでIBSのモデルとして知られていた。我々がこの母子分離ストレスラットの胃の生理機能を調べたところ, 胃知覚過敏と胃排出遅延を示したことから, このラットはIBSと同時にFDのモデルとしても使用できることが明らかとなった⁹⁾。ここでこのラットの十二指腸を調べたところ, 十二指腸粘膜に好酸球を中心とした炎症細胞浸潤の有意な増加を認めた (図 5)。すなわち, 幼少期の強いストレスが十二指腸の微小炎症を生じていたのである。このことから, 十二指腸が炎症の存在により刺激に対して過敏になっている, すなわち, primingされているのではないかと考えている。問題はどのような刺激が十二指腸に加わるか, そして, それがストレスとどのように関連するかである。十二指腸粘膜は酸や脂肪,

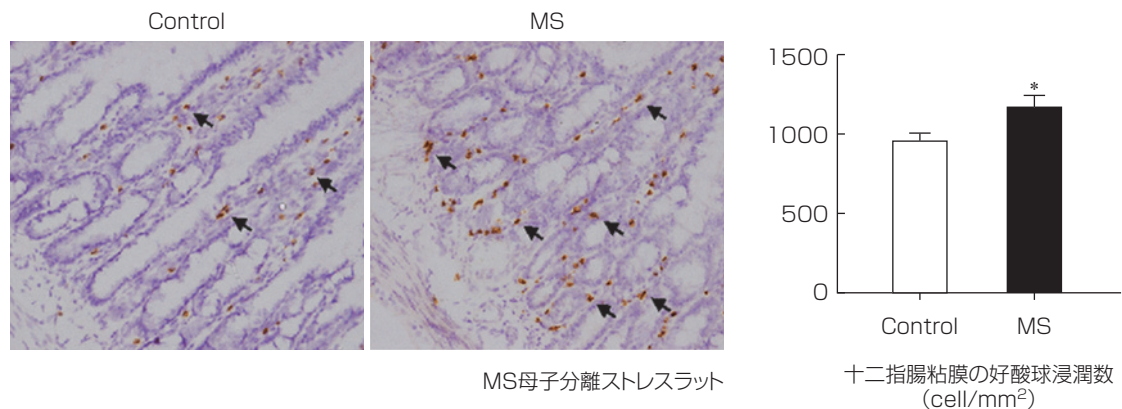


図 5. MSラットの十二指腸における好酸球浸潤の増加（文献9より引用）

生直後に新生児ラットに強いストレスをかけた母子分離ストレスラット（MS）は成長した後も十二指腸粘膜内の好酸球浸潤がコントロールと比して有意に増加していた。

アミノ酸などの食事成分，腸内細菌，胆汁酸などさまざまな刺激物質に曝露されているため，これらの因子が症状と関連するのではないかと考えられているものの，現在のところ通説はない。IBSで十二指腸がどこまでその症状発現に関与しているかは不明であるが，十二指腸のみならず，回腸や盲腸などの腸管における炎症の存在は多く報告されており，IBSにおいても微小炎症がその症状発現に関連している可能性は高い。また，特に大腸においては，腸内細菌が炎症の惹起および腸管粘膜の刺激に関連している可能性が高く，最近では腸内細菌叢が病態研究のターゲットになっている感もある。

4. 機能性消化管障害の治療

このように病態を理解していくと，症状のコントロールには消化管機能を正常化することが重要であることは間違いない。一般的に消化管機能を調整しているのは自律神経であることはよく知られている。通常では，自律神経は交感神経と副交感神経のバランスが巧妙に調節されているが，FGID患者ではそのバランスが乱れていることが多い。従って，自律神経のこれを戻す努力が重要である。これは，一般的に自律神経を鍛えることを意味している。もともと自律

神経は自己防衛に深く関連しているので恐怖や不安状態では交感神経優位の状態になる，すなわち，そのバランスが乱れることになる。FGID患者は神経質で精神的に問題を抱えているという印象を持たれることが多いが，患者は総じて不安が強い傾向があることが知られている。人間関係や自分の健康に対する不安が強く，これらがストレスになっていることが多い。この不安を和らげるために説明と保証が重要であり，このために良好な医師患者関係の構築が必要となる。また，規則正しい生活を送ることや食事，睡眠などのライフスタイルに関する指導も重要である。生理機能の変容が症状の原因であるので，一般的に薬物療法の効果は少ない。薬物により消化管の知覚や運動を正常化させることは至難であるからである。一般的にFDには*H. pylori*治療，酸分泌抑制薬や運動機能改善薬，抗不安薬などが用いられるが，厳密な臨床試験で偽薬の効果を有意に上回る薬剤はほとんどない。酸分泌抑制薬や*H. pylori*治療のNNT（number needed to treat, 1人の患者を治癒させるために治療すべき人数）は14～15人とされており，日常臨床における薬物治療の有効性の多くはプラセボ効果であると思われる。IBSに対しても説明，保証ならびに生活指導などが有効である。腸内

環境を整えながら下痢型、便秘型には対症的に薬剤を使用するが、本邦では近年下痢型IBSに5-HT₃拮抗薬などが、また、便秘型IBSにはグアニルシクレラーゼ受容体作動薬などが保険収載されている。重症例に対しては、認知行動療法や催眠療法などの心療内科的治療が有効であるが、一般の内科医が行うことが難しく専門医による治療が望ましい。

おわりに

機能的消化管障害患者は訴えが多いうえに不安傾向が強い。しかも、症状の原因となるような器質的疾患がない。ともすれば、内科医からは敬遠される傾向がある疾患であったとしても不思議ではない。しかし、近年の研究から、症状が消化管機能異常を介して生じること、さらにそのベースには消化管の炎症が存在するであろうことが明らかになり、精神・心理的な異常を主とする疾患でないことが判明している。ストレスと強く関連する疾患であることから、今後、この疾患の重要性が増してくることは間違いないと思われるが、この疾患を正しく認識して科学的に治療することが現在の内科医に必要であろう。

文 献

- 1) Hongo M, et al: Large-scale randomized clinical study on functional dyspepsia treatment with mosapride or teprenone: Japan Mosapride Mega-Study (JMMS). *J Gastroenterol Hepatol* 27: 62-68, 2012.
- 2) 日本消化器病学会編: 機能的消化管疾患診療ガイドライン 2014. 南江堂, 東京, 2014.
- 3) 三輪洋人: 本邦における過敏性腸症候群の症状発症契機と患者特性 男性一般生活者に対するインターネット調査より. *新薬と臨床* 60: 2130-2147, 2011.
- 4) Fukudo S, et al: Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 42: 845-849, 1998.
- 5) Whitehead W, et al: Irritable bowel syndrome: physiological and psychological differences between diarrhoea-predominant and constipation-predominant patients. *Dig Dis Sci* 25: 404-413, 1980.
- 6) Lémann M, et al: Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. *Dig Dis Sci* 36: 1249-1254, 1991.
- 7) Miwa H, et al: Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol* 54: 305-311, 2019.
- 8) Mearin F, et al: Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 129: 98-104, 2005.
- 9) Duan S, et al: Eosinophil-associated micro-inflammation in the gastroduodenal tract contributes to gastric hypersensitivity in a rat model of early life adversity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020 (Online ahead of print).