

過敏性腸症候群における運動異常と中枢神経

松枝 啓 有賀 元 天野智文 真坂 彰

◎過敏性腸症候群では心理的ストレスがbrain-gut axisを介して上部消化管運動異常および下部消化管運動異常を惹起するために、胃もたれ、上腹部膨満感そして下痢や便秘などが発生すると考えられている。このような消化管運動異常を司る物質として最近注目されているのが、ストレス負荷時にCNSより分泌されるTRHおよびCRFなどである。TRHは小腸および大腸運動も亢進させる。一方、CRHは胃の運動を低下させるが大腸運動は亢進させる作用を有している。さらに、ストレスはCNSからnorepinephrineとserotoninを分泌し、これが脊髄後根のdorsal hornのシナプスにおける内臓神経からのインパルスの通過を亢進させるため疼痛閾値が低下して内臓病などの症状が増強すると考えられている。すなわち、ストレスがCNSを介して過敏性腸症候群の症状を発生させる機序が次第に明らかになっており、臨床的応用が期待されているのが現状である。



過敏性腸症候群、消化管運動異常、brain-gut interaction、CRH、CRF、perception disorder

心理的ストレスは、機能的消化器疾患(functional gastrintestinal disorders)では重要な役割を担っていると考えられており、とくに過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)はその代表的症候群に位置づけられている。現時点までのデータでは、急性および短時間のストレスが胃排出を遅延させ、また大腸の通過時間を短縮することが示唆されており、ストレスが消化管運動に影響を与えることは明らかであろう¹⁾。さらにIBS患者では、上記のようなストレスによって惹起される消化管運動異常が健常人に比較して過剰に起こると考えられている。しかし、それを裏づける確かなデータがヒトにおいて存在していないことが問題である。したがって、動物実験によるデータを参考に、ストレスが中枢神経を介して消化管運動に与える影響を解説し、IBSの消化管運動異常が同様な機序により惹起される可能性について言及したい。また、知覚異常(perception disorder)も

IBSの重要な病態のひとつと考えられているが、この知覚異常もストレスにより増悪することが知られている。すなわち、IBSの症状の発現・増悪においても中枢神経を介した機序が関与しており、brain-gut interactionが重要視されるゆえんでもある²⁾。これらの概要を解説する。



過敏性腸症候群における消化管運動異常

IBS患者では、ストレスが以下のようない上部消化管および下部消化管の運動異常を惹起し増悪させると考えられている^{3,4)}。

1. 胃・十二指腸運動異常(表1)

IBSにおける胃・十二指腸運動異常としては、胃・十二指腸内容物排出遅延、および十二指腸内容物胃内逆流がおもなものであり、これらの運動異常が上腹部膨満感、恶心嘔吐、そして上腹部痛などの症状を発生させるおもな病態である。

この胃・十二指腸内容物排出遅延や十二指腸内容物の胃内逆流の原因としては、表1に示すように種々のものが考えられる。すなわち、健常人の胃では、胃体上部大弯側に胃の電気的活動波をつかさどるペースメーカーが存在し、ここより発生する3cycle/minのslow wavesがbasic rhythmとし

Motility disorders and central nervous system in patients with irritable bowel syndrome

Kei MATSUEDA, Hajime ARIGA, Tomofumi AMANO and Akita MASAKA :

国立精神・神経センター国府台病院消化器科

表 1 IBS における胃・十二指腸運動異常

胃・十二指腸内容物排出遅延

- 1) gastric dysrhythmia : tacharrythmia, tachygastria
- 2) 食後の胃前庭部収縮運動の低下
- 3) phase III MMC の消失・低下または異常
- 4) 十二指腸(小腸)運動異常

十二指腸内容物の胃内逆流

- 1) phase III MMC の消失・低下または異常
- 2) 十二指腸(小腸)運動異常

表 2 IBS における小腸運動異常

1. ストレス下における phase III MMC の消失および低下
2. ストレス下における不規則な収縮運動波の増加
3. 空腸収縮波および回腸推進波の増加

表 3 IBS における大腸運動異常

1. 種々の刺激に対する過剰反応および疼痛に対する閾値の低下
2. 食事により誘発される大腸運動の発現の遅延および遷延化

て胃体部や前庭部に波及する。このslow wavesにaction potential(spike)が重なって胃の収縮が起こり、この収縮がslow wavesの軌跡に沿って胃の遠位に伝搬するのが蠕動運動である。したがって、この規則正しいslow wavesであるbasic rhythmが存在せず、不規則な電気的活動波、すなわちtachyarrhythmiaやtachygastriaが存在する場合には、胃の収縮波が協調的に伝搬せず蠕動運動が起こらないため、胃内容物の排出障害や恶心嘔吐などの症状が発生する。

IBS患者でも、このようなgastric dysrhythmiaが上部消化管症状の発生原因のひとつとしてみられる。また、胃内容物の排出、とくに固形物の排出には、前庭部の収縮運動(phasic contraction)が重要である。食間にみられる胃前庭部よりはまり遠位小腸に伝搬するphase III migrating-motor complex(MMC)は、胃・十二指腸内容物の遠位小腸への排出に重要であるのみならず、十二指腸内容物の胃内への逆流防止にも重要であるが、IBS患者でもこれらの収縮波の低下および消失がみられるとの報告もある。さらに、十二指腸や近位小腸における運動異常、とくに逆蠕動波の発生は十二指腸内容物の胃内への逆流を助長し、上腹部膨満感や恶心嘔吐を発生させるが、IBS患者でもそのような異常波の出現が観察されている。以上のようない運動異常は、ストレスにより発生あるいは助長するため、IBSの上部消化管症状の重要な病態生理と考えられている。

2. 小腸運動異常(表2)

IBS患者における小腸の運動異常として認識されているおもなものは表2に示すとおりである。胃・十二指腸運動異常の項で述べたように、phase III MMCは小腸内容物の遠位腸管への輸送

に重要である。このphase III MMCの消失および低下により、小腸内容物の停滞ならびに腸管の拡張などが発生し、腹部膨満感や腹痛などの症状を引き起こすことが考えられる。実際、IBS患者に小腸運動異常が存在することがThompsonらにより明らかにされたが、Kumarらは、さらにIBS患者のphase III MMCはストレス負荷時に低下または消失する割合が健常人に比べて有意に多いことを示した。また、ストレス負荷、とくにMMCではない不規則な収縮波が小腸に出現することを明らかにしており、その収縮波の出現が腹部不快感を惹起することも報告されている。すなわち、ストレスにより惹起される小腸の運動異常がIBSの腹部症状を発生させることが明らかになった。

3. 大腸運動異常(表3)

IBSにおける大腸の運動異常はirritable colon syndromeと呼称された時代から注目され、種々のものが報告されてきたが、技術的困難さから大腸運動の測定が遠位結腸に限定されてきたため、いまだ大腸運動の全貌は明らかでない。しかし、現在までに施行された研究により認識されているおもな運動異常をまとめると、表3のようになる。すなわち、直腸においてバルーンを膨張させることにより誘発される大腸運動の程度はIBS患者のほうが健常人より高度であり、とくに便秘型の患者では有意に大腸運動が亢進することも報告されており、前述のように刺激に対して過剰な反応が起こっていることが示唆されている。さらに、食事により誘発される大腸運動の発現は健常人より遅れるが、その持続時間は長いことが報告されており、いわゆるgastro-colic reflexの遷延化が存在すると考えられている。このgastro-colic reflexの

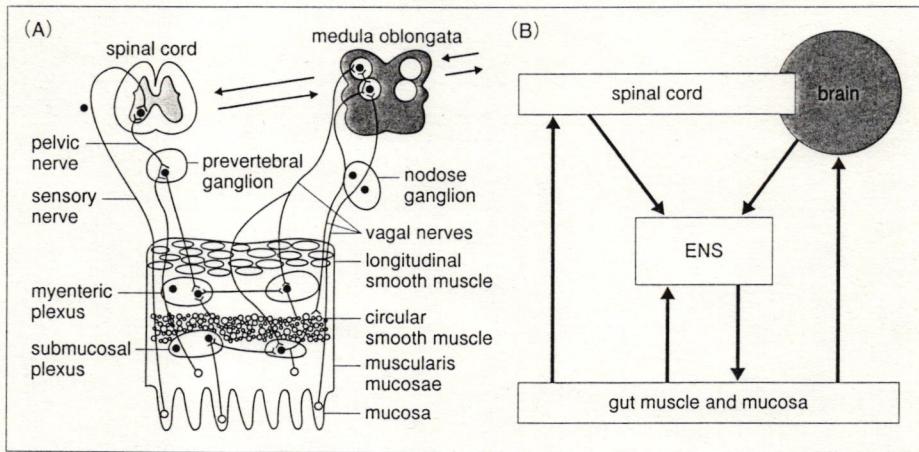


図 1 brain-gut interaction
A : 形態的経路, B : 機能的経路.

遷延化と後述の疼痛の閾値の低下とが相まってIBSの症状の発現に関与している可能性は大きいと考えられる。

ストレスと消化管運動異常

IBSは腸管の運動異常によって引き起こされる症候群であり、その運動異常はストレスにより増悪することは前述のとおりである。このストレスと腸管運動の密接な関係を説明するものとして、最近、CNS-ENS linkが注目されている。すなわち、中枢神経系(central nervous system: CNS)と腸管神経叢(enteric nervous system: ENS)は自律神経を介して密接に関連しており、このCNS-ENS linkがIBSの症状のみならず腸管の運動異常を引き起こすおもな原因と考えられている²⁾。腸管運動は図1に示すように、粘膜下神経叢や筋層間神経叢に代表されるENSにより制御されているが、このENSはストレスにより発生する大脳や視床下部からのインパルスにより刺激され、腸管平滑筋の収縮や弛緩、そして粘膜からの分泌を亢進させるなど、運動神経の機能を有している。すなわち、ストレスは延髄における遠心性の迷走神経路を介してENSに作用し、腸管運動に影響を与えることが明らかとなっている。

一方、ストレスにより惹起された腸管運動の変化や腸管内圧の変化は、求心性の迷走神経路を介して延髄およびCNSにインパルスが伝達されることにより種々の腹部症状が認識され発生する。

この症状の発生は患者の不安感を増大させ、ストレスをさらに増強させる。このストレスの増強は、患者の症状をさらに悪化させ、ここに悪循環が形成される。すなわち、このIBSにおける悪循環の形成においてbrain-gut interactionが重要な役割を担っており、IBSの病態を説明するうえで重要な点となるであろう。ストレスが消化管運動異常を惹起する機序として最近注目されているのが、thyrotropin-releasing hormone (TRH)とcorticotropine releasing factor(CRF)である。

1. TRH, CRFと消化管運動——動物実験的検討

前述のように、急性および短時間のストレスが胃排出を遅延させ、また大腸の通過時間を短縮することが示唆されているが¹⁾、ストレスが中枢神経を介して消化管運動異常を引き起こす機序のひとつとして注目されているのがTRHとCRFである。TRHは視床下部より分泌されるペプチドとして最初に同定されたもので、dorsal vagal complex(DVC)に作用し、迷走神経を介して胃・小腸の分泌および運動を亢進させ、また大腸運動も亢進させることがよく知られている⁵⁾。

一方、最近注目されているCRFは、TRHのように上部から下部の消化管運動に及ぼす影響が一定ではない。動物実験ではストレス負荷としてwater avoidance testを用いるが、これは水中に立てた小さな角材の上にラットを載せる実験である。ラットは角材より水中に落ちることを恐れてストレス負荷状態に陥る。このようなストレス負

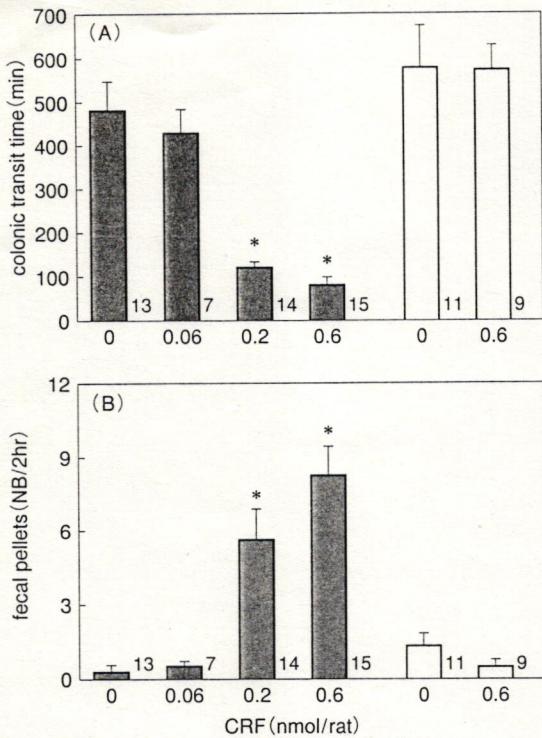


図 2 CRFの大腸運動に与える影響

A:大腸通過時間, B:排便量.

CRFはdose dependentにcolonic transientを亢進させ、また排便量を増加させたが、コントロール(vehicle)ではそのような作用はみられない。

荷時では胃排出が遅延し、大腸の通過時間が短縮し、ラットは脱糞する(図2)。さらに、騒音刺激(acoustic stress)や寒冷刺激(cold stress)も同様な現象を惹起することが明らかにされている^{6,7)}。

このような実験において明らかになったことは、ストレス負荷時にCRFが中枢神経(CNS)より分泌され⁸⁾、これがCRF-2レセプターを介して胃の運動抑制を起こし、またCRF-2レセプターを介して大腸運動の亢進を起こすことである⁹⁻¹⁴⁾。このCRFによる大腸運動の亢進は、CRFのamygdalaにコレシストキニン(CCK)を注射すると容量依存性にブロックされることも明らかにされている⁹⁾。すなわち、amygdalaはストレスによって分泌されるCRFとCCKが相互作用する場と考えられている。また、ラットにおいてCRFをlocus ceruleus/subceruleus nuclei(LC/SC)に注射すると大腸運動の亢進が起こることも判明しており、CNSを介する消化管運動の機序がしだいに明らか

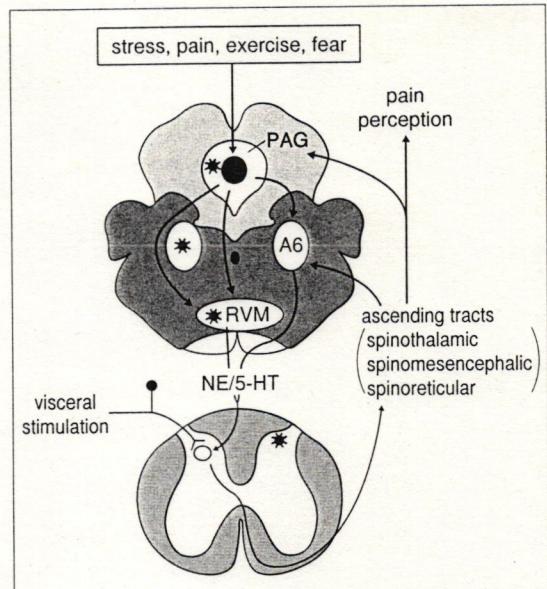


図 3 ストレスが内臓知覚に及ぼす影響

PAG : periacueductal gray, A6 : locus ceruleus,
RVM : retroventral medulla,

* : local opioids. オピオイドはこの部分に作用してストレスの影響を緩和する。

にされつつある。一方、従来より消化管運動と迷走神経の関係はよく知られた事実であるが、このCRFがENSに影響を与える神経経路も迷走神経依存的と考えられている。

以上のように、ストレスによる消化管運動異常にCNSから分泌されるTRH、CRFが深く関与していることが動物実験では明らかになっており、ヒトにおいても同様の機序が存在すると考えられている。したがって、これらのpeptide receptorのアゴニストおよびアンタゴニストの臨床的意義が注目されている¹⁵⁾。

2. 知覚過敏(perception disorder)

過敏性腸症候群の病態生理において、perception disorderも重要な機序のひとつと考えられているが、これもCNSを介する機序により影響されることが知られている。すなわち、図3に示すように、ストレスはperiacueductal gray(PAG)に作用して、locus ceruleusとretroventral medulla(RVM)を介してノルエピネフリンとセロトニンを分泌し、脊髄後根のdorsal homのシナプスにおける内臓神経からのインパルスの通過を亢進させる。これが、ストレス負荷時に疼痛閾値が低下し

て内臓痛を増強させる機序のひとつである。

おわりに

以上のように、過敏性腸症候群ではストレスによりCNSが分泌するTRH, CRFなどが迷走神経を介しており、消化管運動異常を発生させることが重要な病態生理のひとつと考えられる。さらに、このストレスはCNSを介して疼痛閾値を低下させる種々の物質を分泌することにより症状を増悪させ、その症状の増悪がストレスになるといった悪循環を形成していると考えられる。このように、過敏性腸症候群ではbrain-gut interactionが重要な機序を果たしているが、幸いなことにこのストレス惹起物質をコントロールできるTRH, CRFのアンタゴニストもすでに存在しており、臨床的応用に関する研究が進むことを期待したい。

文献

- 1) Tache, Y. et al.: *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver*

- Physiol.
- 280(2) : G173-G177, 2001.
- 2) Wingate, D. L.: *Motility*, 2 : 7-10, 1988.
- 3) Read, N. W.: *Motility*, 10 : 7-10, 1990.
- 4) 松枝 啓: Monthly book, *Gastroenterology*, 1 : 77-83, 1991.
- 5) Tache, Y. et al.: *Gastroenterology*, 98(2) : 517-528, 1990.
- 6) Bueno, L. and Gue, M.: *Brain. Res.*, 441(1-2) : 1-4, 1988.
- 7) Gue, M. et al.: *Dig. Dis. Sci.*, 32(12) : 1411-1417, 1987.
- 8) Williams, C. L. et al.: *Am. J. Physiol.*, 253(4 Pt 1) : G582-G586, 1987.
- 9) Martinez, V. and Tache, Y.: *Brain. Res.*, 893(1-2) : 29-35, 2001.
- 10) Maillot, C. et al.: *Gastroenterology*, 119(6) : 1569-1579, 2000.
- 11) Tache, Y. et al.: *Can. J. Gastroenterol.*, 13(Suppl. A) : 18A-25A, 1999.
- 12) Gue, M. et al.: *Brain Res.*, 658(1-2) : 232-238, 1994.
- 13) Monnikes, H. et al.: *Brain Res.*, 644(1) : 101-108, 1994.
- 14) Monnikes, H. et al.: *Gastroenterology*, 104(3) : 716-723, 1993.
- 15) Heinrichs, S. C. and Tache, Y.: *Expert Opin. Invest. Drugs*, 10(4) : 647-659, 2001.

* * *