

● 消化管機能異常症：新たな疾患概念
● 日常診療で不定愁訴はどう対処するか

内臓知覚異常と FD

有賀 元* 大和 滋* 上原 広嗣*
 天野 智文* 今泉 明子* 真坂 彰*
 松枝 啓*

Key Words

知覚過敏

内臓痛

Brain-Gut Interaction

バロスタッフ

* 国立精神・神経センター国府台病院
消化器科

Dyspepsia とは

「dyspepsia」とは、「心窓部痛」、「心窓部不快感」、「嘔気」、「食思不振」、「腹部膨満感」、「早期満腹感」など、一連の上腹部症状をさす。器質的疾患によって dyspepsia をきたすこともあるが、様々な検査を行っても器質的疾患がみられず、上部消化管の運動や感覚といった機能の障害で生じる dyspepsia が、functional dyspepsia (FD) である(図1)。

FD は均一な疾患群ではなく、知覚障害から運動障害、あるいは末梢神経障害から中枢神経障害に至るまで、様々なメカニズムが複雑に互いに影響を及ぼし合いながら FD の病態を作り上げている(図2)。従って、それらの病態生理を理解することが、FD のマネージメントをするうえで非常に重要となってくる。本章では、FD を perception disorder という観点から着目し、まず内臓知覚の一般的なメカニズムを説明したうえで、FD の内臓知覚異常を病態生理に基づき分析・解説したい。

内臓知覚のメカニズム

1. 消化管に分布する知覚神経

1) Extrinsic primary afferent nerve (EPAN)
 上部消化管に分布する外来性の求心性神経 (EPAN) の神経終末は粘膜層や筋層そして漿膜にも存在し、図3に示すように脊髄交感神経あるいは迷走神経を介して脳幹や大脳へ情報を伝達している。これらの神経は化学的な刺激や圧そして温度などに対して反応し、信号を中枢側へと伝達する。

圧受容体は迷走神経・脊髄神経どちらにも存在しているが、脊髄神経の大部分は強く拡張した場合や炎症、傷害といった侵襲的な刺激でのみ反応する¹⁾。

また、比較的新しい知見としてこれらの神経に存在するバニロイド受容体が消化管の知覚に関与していることが解明され、唐辛子の成分であるカプサイシンをはじめとして、酸や温度に対する刺激に感受性があることが判明している。

2) Intrinsic primary afferent nerve (IPAN)

消化管内には独自に神経網を形成している enteric nervous system (ENS) が存在してい

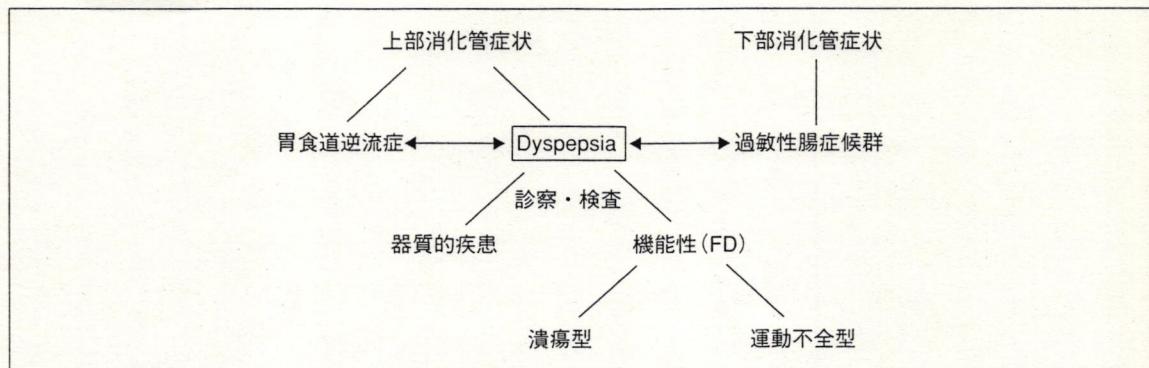


図 1

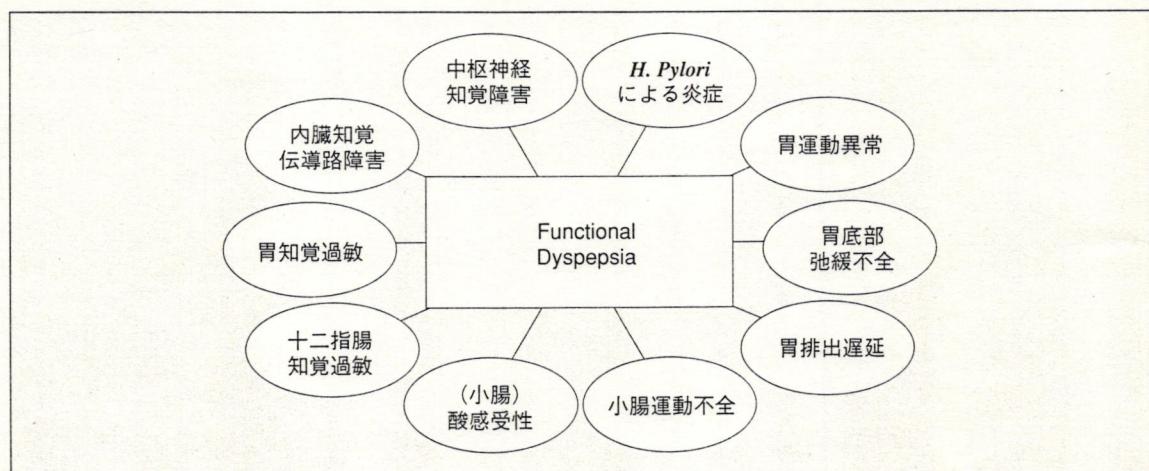


図 2

る。その中で感覚神経が IPAN であり、運動や知覚、分泌、粘膜の輸送、そして血流など、様々な役割を担っている。特に知覚に関しては、中枢神経へは伝達されない軽度の刺激でも、局所での蠕動運動を引き起こすばかりではなく胃と大腸など離れた臓器間での反射も支配しており、中枢神経とは独立した神経系としてダイナミックな働きを有している。従つて、消化管の知覚障害は知覚単独の問題ではなく、運動など他の働きとも密接につながっており、またその障害は潜在意識下でも起こりうるのである。

2. 内臓痛・体性痛

腹痛の種類は病態生理的に、「内臓痛」、「体性痛」、「関連痛」という 3 つのタイプに大別される。

内臓痛は、消化管壁に疎に分布する無髓で細い C 線維からなる自律神経系を介して中枢神経へと伝達される刺激であり、管腔の伸展・収縮による内圧の変化を反映している。既述したように上部の消化管では腹腔神経節を中継し脊髄後根から脊髄を上行するため、胃の知覚異常の場合には心窩部に漠然とした症状を呈するのである。

一方、体性痛は腸間膜や横隔膜、臓側腹膜などに密に分布する中等径の A- δ 線維が伝導線維であり、化学的あるいは物理的刺激を受け、内臓痛に比し鋭く局在のはっきりとした腹痛として自覚される。

内臓痛・体性痛は脊髄後根から同じ伝導路を上行してゆくが、皮膚などの刺激もまた同様の経路を介するため、時として内臓の信号

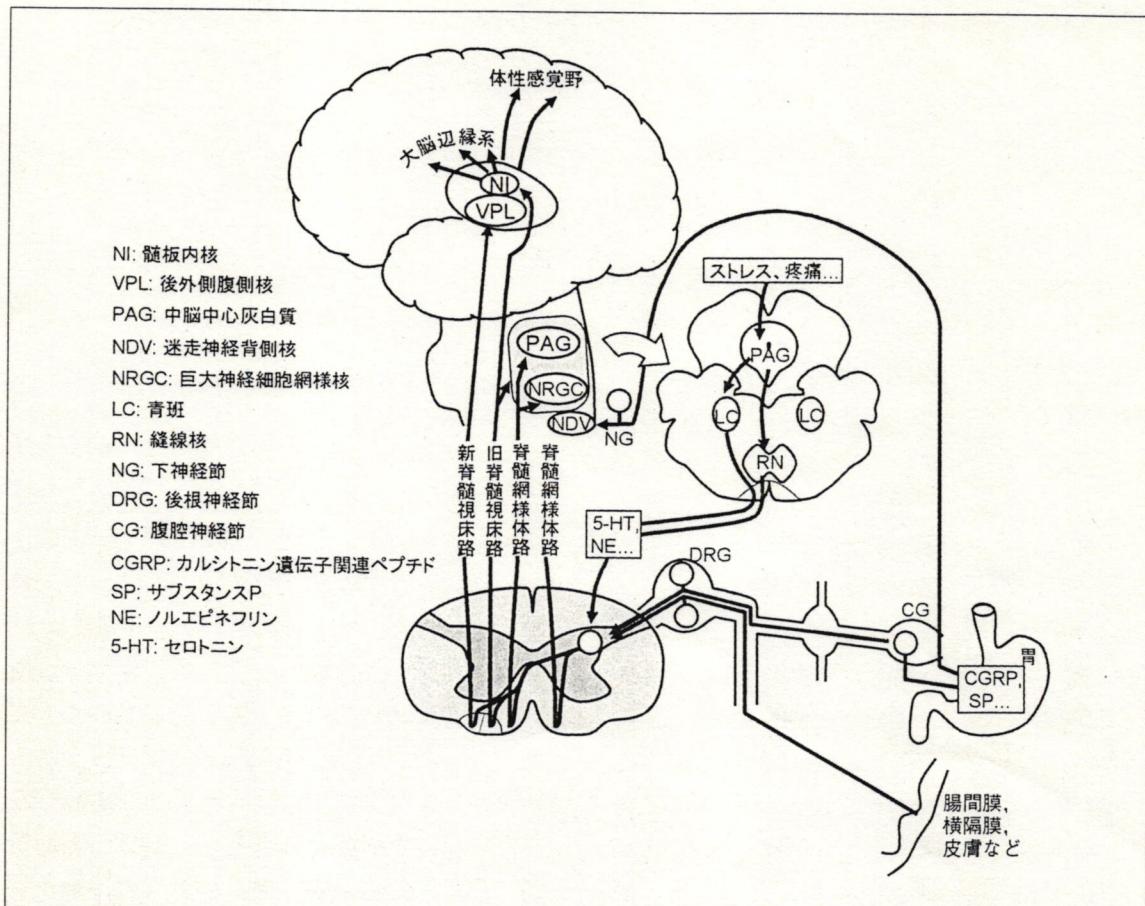


図 3

を体表の感覚として受け止めことがある。これが関連痛である。

3. 中枢への伝導経路

脊髄神経を上行する経路では、1次ニューロンの細胞体は脊髄後根に存在し、内臓からの刺激を脊髄後角にある2次ニューロンに伝達する。2次ニューロンの軸索は脊髄視床路や脊髄網様体路を経由して視床や脳幹へと信号を送る。一方、迷走神経を介する場合、(上部消化管では) 頸部の下神経節にある神経細胞を介して、迷走神経背側核へと連絡する。

4. 中枢神経系

一般的には、刺激の信号が視床や脳幹から投影される先は、大脳辺縁系や体性感覚野となっている。近年、末梢臓器の刺激に対する

中枢神経系の活動部位の特定に、functional MRI (fMRI) や PET が応用されるようになってきた。胃の拡張刺激によって活動が亢進する脳の部位も明らかになってきており、直腸の拡張刺激と同様に前帯状回が賦活化される他、視床や尾状核、島、中脳中心灰白質などの活動亢進も確認されている²⁾。

FDにおける内臓知覚異常

1. FD のサブグループ

これまで FD に関する研究は様々な分野から、数多くの報告がなされてきた。しかしながら、残念なことに FD をサブグループに分けて解析した報告は決して多くはなく、必ずしも正確な評価とは限らない。現在は FD を Rome II 基準に基づき、a) Ulcer-like dyspepsia,

b) Dysmotility-like dyspepsia, c) Unspecified (non-specific) dyspepsia に分けている。これは、同じ FD でも症状によって病態生理が異なり、マネージメントも異なってくると考えられているためである。しかし、本来はそれぞれの病態生理によって、多種多様の症状が生じると解釈すべきであり、今後は更にサブグループが細分化されたり、あるいはメカニズムの解明によって heterogeneous な疾患群である FD から、新たな疾患がクラス分けされたりする可能性も充分にあるだろう。ここでは、FD における知覚異常の原因を、運動異常・知覚過敏・炎症・Brain-Gut Interaction に大別し、それらと各症状との関係について解説する。

2. 運動異常に起因する知覚異常

100 年以上も前に Cannon が明らかにしたように、食物が胃内に流入したときの胃の運動は、胃底部を中心とした近位側と、前庭部を中心とした遠位側でその役割が大きく異なる。詳細は前章に譲るが、近位部の胃では適応性弛緩 accommodation relaxation と呼ばれる弛緩反射が起こり、食物を貯留してゆき、一方で遠位部の胃では 1 分間に 3 回の規則正しい蠕動が起こり、食塊を細かくしながら少しずつ十二指腸へと送り出してゆく。早期満腹感の場合、この過程の中で液体が早期に遠位部の胃に貯留していることが多く、腹部膨満感を訴える FD 患者では固体物が近位部の胃に停滞していることが多い³⁾。

1) 適応性弛緩の障害

FD 患者ではこの適応性弛緩が障害されていることが多い。しかしながら、この適応性弛緩の障害と相関がある症状は早期満腹感 early satiety のみで、胃の拡張で生じる知覚過敏や胃排出遅延とは無関係とされている⁴⁾。

2) 前庭部の運動障害

前庭部の運動障害によって、胃内容物の排出は遅延する。固体食の胃排出遅延は食後の

膨満感や嘔吐と、液体食の胃排出遅延は食後の膨満感や早期満腹感と相関がある^{5) 6)}。

3) 十二指腸-胃逆流

これまでの報告で、FD 患者では十二指腸-胃逆流が高頻度に認められることが明らかになっているが、胆汁の直接的な関与に関しては否定的な報告もある。

3. 知覚過敏

知覚過敏は、異痛 allodynia (非侵襲的な刺激に対して痛みと感じること)、あるいは痛覚過敏 hyperalgesia (侵襲的な刺激を増強して感じること) によって生じる。FD では、様々な種類の刺激や部位によって知覚過敏を生じていることが知られている。

1) 胃の知覚過敏/十二指腸の知覚過敏

以下に示すように、胃と十二指腸では酸や拡張刺激に対する知覚過敏の有無が異なっている。特に、十二指腸に対する刺激は食物であれ酸であれ、あるいは拡張刺激であれ、胃の機能に影響を与えることから、十二指腸そのものの知覚過敏か、あるいは胃の運動が修飾されることによる胃の症状なのかの判断が重要になってくる。しかし、まだその点の評価は不充分であり、今後の検討課題であろう。

2) 酸に対する知覚過敏

酸分泌に関しては、basal acid output/peak acid output 共に、FD 患者と健常者との間で有意差はみられなかった⁷⁾ もの、十二指腸の酸曝露によって FD の症状は増悪する⁸⁾ ため、十二指腸への酸の刺激は FD の一因とされている。

3) 圧に対する知覚過敏

バロスタット（後述）を経口的に胃内に留置し胃の近位側を拡張してゆくと、FD 患者の中に知覚過敏を生じるサブグループが存在する^{9) 10)}。十二指腸の知覚閾値は健常者と同様であったことから⁹⁾、拡張刺激に対する FD 患者の知覚過敏は胃に選択的に認められるものであることが判明しており、病態生理を考

える上で、大変興味深い結果である。

拡張に対する胃の知覚過敏は食後心窓部痛やおくび、そして体重減少と相関が認められているが¹⁰、既に何度も述べているようにFDはheterogeneousな疾患であり、全例に同じ現象がみられるわけではない。

4) 食物に対する知覚過敏

ある研究では、FD患者の十二指腸内に様々な物質を投与した際に、健常人との間に症状の有意差を認めるのは酸のみであった⁸と報告されている。しかしながら、やはりこの場合もサブグループをどの様に群別するかが問題である。この研究でも生理食塩水、脂質、デキストロースでも嘔気は軽度増加しており、また他の報告でも脂質を十二指腸に直接投与すると健常人でも腹満感や腹部不快感を生じるが、FDではその傾向が強まるということが明らかになっており¹²、FDの患者間での症状の発生は一様ではない。

5) 体性痛との関連

一般的にはIBS同様にFDでも知覚過敏は消化管に限定され皮膚などの体性痛に異常はないとしている⁹。しかしながら、FDでは内臓痛のみならず体性痛も閾値が低下しているという報告もみられ¹³、議論の残るところであろう。

4. 炎症に起因する知覚異常

IBSでは炎症を契機に出現する“post-infectious IBS”が知られるようになってきたが、FDではまだ炎症とFDの関連について十分に理解されていない。*H. pylori*との関連も含め、現在なお議論されているところであり、更なる研究結果が待たれる。

1) 炎症を示唆する所見

IBSでは、炎症のエピソードがない患者でも病理組織学的には粘膜に肥満細胞が増加していることが知られているが、最近になってFDでも肥満細胞が増加していることが判明した¹⁴。これは*H. pylori*陰性の患者における

結果であり、非常に興味深い報告である。

2) *Helicobacter pylori* 感染

後章で解説される通り、FDに対する*H. pylori*除菌治療の有用性は、1998年にNew England Journal Medicineで相反する2論文が同時に掲載されたことで大きな話題となり、以降様々な研究報告がなされてきた。しかしながら、それらのメタアナリシスをもっても、未だに最終的な結論には至っていない。

3) 急性胃炎

動物モデルでは、胃炎を引き起こしたラットにおいて、胃の拡張や酸による刺激に対する知覚過敏を認める¹⁵。これは、次の「Brain-Gut Interaction」で詳しく解説するが、何らかの原因で伝導路や中枢神経がひとたび感作されると閾値が低下し、軽度の刺激でも増強して伝わりうることを示唆する結果である。

5. Brain-Gut Interaction

知覚障害の病態生理として、これまで胃を中心とする末梢臓器の障害に注目してきたが、冒頭に説明したとおり末梢から中枢への伝達経路を介して、中枢神経系でそれを症状として認知している。従って、末梢臓器に問題がなくても、伝導経路や中枢神経系で知覚障害を生じるとFDの症状を発現しうる(図4)。更に、ストレスや心因的要因なども消化管の知覚を修飾することがあり、FDの知覚障害の原因となりうる。

1) 中枢神経系の異常

脊髄後角の細胞は、条件によって非侵襲的刺激を侵襲的刺激として伝えることがある。またFD患者では、胃と同じ脊髄レベルにおける皮膚の痛覚異常が認められており、FDの知覚障害は決して末梢臓器だけにとどまるものではないことを示している。

そして、何らかの原因で一度上腹部に意識が集中すると、その後はこれまで感じなかつた程度の刺激であっても、FDの症状を引き

起こすことがある。末梢の知覚過敏がある一方で、中枢神経系の知覚過敏もまた考えられており、相互作用として悪循環のサイクルを作り出しているものと思われる。

胃の拡張刺激に対する中枢神経系の活動部位が明らかになってきたことより、今後はFDにおける脳の活性化が健常人と異なるか否かも検討されてゆくと思われる。

2) ストレスと HPA axis

HPA axisとは、心理的あるいは物理的ストレスに対する応答系のひとつである。ストレス負荷によって、視床下部室傍核（の小細胞領域）でCRFが分泌され、下垂体門脈を介し下垂体前葉のACTH産生を促す。ACTHは副腎皮質に働き、結果としてグルココルチコイドの放出が亢進する。このグルココルチコイドが炎症の生体反応に対し、直接働きかけることはよく知られているが、実際にはグルココルチコイドだけでなく、CRFやACTH自体も炎症・免疫反応に対する影響がある。また、CRFの受容体は消化管にも存在し、胃ではCRF受容体サブタイプ2に働き、胃排出を遅延させていることがわかっている。

3) 心因的要素に起因する知覚異常

世界10カ国で一般人を対象に行われた上部消化管症状に関する調査、DIGEST studyでは、健常者に比し上部消化管症状を有する患者の方が、心理的側面からみたQOLの尺度であるPGWBI（Psychological General Well-

Being Index）スコアが低値であった。また、生活上の出来事や精神科的疾患によるストレスも上部消化管症状のリスクになることが示唆されており、心因的要素は消化管の知覚異常と何らかの関連があると考えられている。

FDの内臓知覚異常に 対する諸検査

1. バロスタッフ法

圧に対する知覚過敏の評価には、バロスタッフが極めて有用である。バロスタッフとは、チューブに取り付けたバッグを自在の圧に調節しながら、内圧・容量を測定できる装置である。このバロスタッフを用いて、例えば一定の圧に保つことで適応性弛緩を評価でき、また徐々に内圧を上昇させることで圧に対する症状を評価することができる。

2. 飲水テスト

一定の速度で水やカロリーのある飲料水を摂取すると、FD患者では健常者に比して少ない量で症状を自覚する⁴⁾ことが知られている。しかし別の論文では、健常者に比しFD患者で最大飲水量が減少していることが報告されている一方、症状や胃の近位側の運動との関連性は見出されず¹⁶⁾、飲水テストは必ずしも十分に確立した検査法とは言えない。

3. fMRI/PET

Brain-Gut Interactionは極めて注目を浴びている分野であり、消化管の知覚に対し、fMRI

実際の 刺激	末梢臓器(胃)	伝導経路	中枢神経系	知覚過敏の 原因部位
○	●	○	○	末梢臓器
○	○	●	○	伝導経路
○	○	○	●	中枢神経系

図4

や PET の果たす役割は非常に大きい。fMRI や PET を用いた消化管の知覚障害の研究は IBS で進んでおり、今後は FD においても知覚障害の脳内プロセッシングの解明が期待される。

FD の内臓知覚異常に 対する治療戦略

FD の知覚障害に対する治療法は、まだ確立されていないといえる。

ひとつには病態の解明がまだ途上であり、従ってどの様な治療薬を選択すべきかのセオリーも充分にないためである。症状から病状を推測し、潰瘍型の場合には制酸薬などを、運動不全型には運動賦活薬を選択することが多いが、例えばモチリン受容体アゴニストであるモチリドは胃排出を促進させるにもかかわらず、自覚症状に改善がみられないように、臨床の現場では試行錯誤となることも稀ではない。いずれにせよ、知覚障害そのものに直接効果をもたらす薬剤は、まだ研究の途上と言えよう。

もうひとつには、プラセボによっても症状の改善が認められており¹⁷⁾、治療効果の判定が困難となることがあるためである。

FD の治療は決して薬剤によってのみなされるものではなく、詳細な問診に始まり、診断から病態の説明に至るまで、信頼関係を築き上げることで、症状は大きく変化するということを第一に認識しなくてはいけない。

1. 制酸薬・粘膜保護薬など

臨床的には特に潰瘍型の FD に対して、胃炎や潰瘍に準じた治療、すなわち H₂受容体拮抗薬（H2RA）やプロトンポンプ阻害薬そして粘膜保護薬などが用いられることが多い。FD に対する H2RA に関するメタアナリシスの結果では、心窓部痛に対してある程度の効果が認められるものの、全般的改善度に関しては若干の改善傾向がみられるのみで

ラセボとの有意差はなく¹⁸⁾、H2RA だけでは治療効果としては不充分となることもあるだろう。

2. 消化管運動賦活薬 prokinetics

モサブリド・イオブリドは消化管運動を亢進することで症状を緩和するが、その効果の発現機序に関しては未知の部分も残り、例えモサブリドと同様に 5HT₄受容体にアゴニストとして働くテガセロッドは、胃近位側の適応性弛緩を増強させることも報告されている。消化管の知覚そのものに対する作用も、今後の研究次第では、判明されるかもしれない。これらの薬剤に比しドンペリドンは古くから用いられており、メタアナリシスでも効果が明らかである¹⁹⁾。一方で、メトクロラミドは血液脳関門を通過しやすく、より慎重に投与しなくてはならない。

3. 抗不安薬・抗うつ薬

心因的な要素に対し、中枢神経系に作用する薬剤を必要とすることもあり、その場合には抗不安薬や抗うつ薬が用いられることが多い。特に中枢神経系に起因した知覚障害に有効であり、前述した悪循環のサイクルをリセットする意味でも、効果が期待される。筆者が用いている薬剤にはスルピリドやクロチアゼパムなどがあるが、SSRI に関しては食事による適応性弛緩を改善させる効果はあるものの、バロスタットを用いた胃の等圧あるいは等容量の知覚検査で知覚閾値の変化はなく、知覚そのものを改善する効果は認められていない²⁰⁾。

4. 漢方薬など

六君子湯をはじめとする幾つかの漢方薬には FD の症状を改善する働きがある。しかしその効果は消化管運動に対してであり、やはり知覚障害そのものを改善しているとはいえない。

5. 今後の薬物治療の展望

カプサイシンを長期投与すると FD の症状

が軽減することが報告され、そのメカニズムとして既述のカプサイシン感受性知覚神経の脱感作が示唆されている²¹。5HT₁受容体拮抗薬であるスマトリップタンは食事による適応性弛緩を増強させるため、満腹感が減弱する⁴ことが判明している他、CCKアゴニストのロキシグルミドや、ソマトスタチン類似物質であるオクトレオチド、そしてオピオイド受容体に関しても κ オピオイド受容体アゴニストのフェドトジン、 μ オピオイド受容体アゴニストであるトリメブチンなどの効果が報告されており、消化管の知覚異常の治療は新たな転換期にさしかかっている。

おわりに

FDの研究は現在も過渡期にあり、より進んだ病態の解明が期待される。そのためには、heterogeneousなFD患者群を、より均一なグループとして評価する必要があり、サブグループに分けた解析が重要となってくる。現時点では Rome II基準に沿った群別の他、膨満感や早期満腹感、嘔気といった細かな症状別に評価されることが多いが、上述の通り、これだけでは必ずしも病態生理に基づいた分類とはならない。今後の研究の進歩によって症状による分類とは別に、病態生理の側面から新たな群別がなされることが望まれる。

文献

- 1) Kirkup AJ et al.: Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. Receptors on visceral afferents. Am J Physiol 280: G787-794, 2001
- 2) Ladabaum U et al.: Gastric distention correlates with activation of multiple cortical and subcortical regions. Gastroenterol 120: 369-376, 2001
- 3) Piessevaux H et al.: Intragastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. Neurogastroenterol Motil 15: 447-455, 2003
- 4) Tack J et al.: Role of impaired gastric accommoda-
tion to a meal in functional dyspepsia. Gastroenterol 115: 1346-1352, 1998
- 5) Stanghellini V et al.: Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. Gastroenterol 110: 1036-1042, 1996
- 6) Sarnelli G et al.: Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 98: 783-788, 2003
- 7) Tucci A et al.: *Helicobacter pylori* infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. Gastroenterol 103: 768-774, 1992
- 8) Schwartz MP et al.: Chemospecific alterations in duodenal perception and motor response in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 96: 2596-2602, 2001
- 9) Coffin B et al.: Selective gastric hypersensitivity and reflex hyporeactivity in functional dyspepsia. Gastroenterol 107: 1345-1351, 1994
- 10) Tack J et al.: Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension in functional dyspepsia. Gastroenterol 121: 526-535, 2001
- 11) Tack J et al.: Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension in functional dyspepsia. Gastroenterol 121: 526-535, 2001
- 12) Barbara R et al.: Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia. Eur J Gastroenterol Hepatol 7: 1051-1057, 1995
- 13) Bouin M et al.: Pain hypersensitivity in patients with functional gastrointestinal disorders: a gastrointestinal-specific defect or a general systemic condition? Dig Dis Sci 46 (11): 2542-2548, 2001
- 14) Hall W et al.: Gastric mucosal mast cells are increased in *Helicobacter pylori*-negative functional dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol 1 (5): 363-369, 2003
- 15) Lamb K et al.: Gastric inflammation triggers hypersensitivity to acid in awake rats. Gastroenterol 125: 1410-1418, 2003
- 16) Boeckxstaens GE et al.: Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: Relationship with proximal stomach function. Gastroenterol 121: 1054-1063, 2001
- 17) Mearin F et al.: Placebo in functional dyspepsia: symptomatic, gastrointestinal motor, and gastric sensorial responses. Am J Gastroenterol 94: 116-125, 1999
- 18) Redstone HA et al.: H₂-receptor antagonists in the treatment of functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Aliment Pharmacol Ther 15: 1291-1299, 2001
- 19) Veldhuyzen van Zanten SJO et al.: Efficacy of cis-

- apride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 96: 689-696, 2001
- 20) Tack J et al.: Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans. Aliment Pharmacol Ther 17: 603-608, 2003
- 21) Bortolotti M et al.: The treatment of functional dyspepsia with red pepper. Aliment Pharmacol Ther 16:
- 1075-1082, 2002

著者連絡先

(〒272-8516)

市川市国府台 1-7-1

国立精神・神経センター国府台病院消化器科
有賀 元

●次号 [Vol. 93-No. 4] 予告

特集／研修医のための身体所見のとり方

身体診察法（特に成人の場合）について	谷 口 純一	志行 幸洋	洋春哉
小児の身体診察について	吉 久 布 白	仁 宽嘉	春哉 之一
産婦人科の診察について	河 前 川 田 口	辰徳 嘉安	史令 次也
意識障害	野 田 口	辰徳 嘉安	美史令 次也
発疹	川 前 德	辰徳 嘉安	博達
発熱	中 田 口	辰徳 嘉安	陽孝
リンパ節腫脹	平 木 有 野	辰徳 嘉安	文子理
浮腫	野 田 口	辰徳 嘉安	
頭痛とめまい	中 木 有 野	辰徳 嘉安	
麻痺と四肢のしびれ	平 木 有 野	辰徳 嘉安	
胸痛と動悸	木 有 野	辰徳 嘉安	
呼吸困難	有 野	辰徳 嘉安	
咳・痰	口 興 酒 福	辰徳 嘉安	
腹痛	口 興 酒 福	辰徳 嘉安	
嘔気・嘔吐と便通異常（下痢、便秘）	口 興 酒 福	辰徳 嘉安	
腰痛と関節痛	中 村 早 東	辰徳 嘉安	
血尿	中 村 早 東	辰徳 嘉安	
排尿障害（尿失禁、排尿困難）	中 村 早 東	辰徳 嘉安	