

【第90回生涯教育講座】

機 能 性 消 化 管 疾 患

きの した よし かず
木 下 芳 一

キーワード：非びらん性胃食道逆流症，機能性ディスぺプシア
過敏性腸症候群，胃酸分泌抑制薬

要 旨

機能性消化管疾患に分類される非びらん性胃食道逆流症（NERD），機能性ディスぺプシア（FD），過敏性腸症候群（IBS）は，その病因に共通する特徴を有しており，互いに合併したり移行しあうことの多い疾患である。これらの診断においては特有の症状に注目するとともに適切な臨床検査をおこなって器質的疾患の除外をおこなうことが重要となる。治療においては，食事指導・生活指導とともに，胃酸分泌抑制薬，消化管運動機能改善薬，セロトニン受容体拮抗薬，抗不安薬等が用いられるが，1つでほとんどの対象例の症状を消失させることのできる治療法は存在せず，いくつかの方法を使い分けたり組み合わせて治療がおこなわれる。機能性消化管疾患では症状が変化，変動することが多いため，常に腹部のあらゆる症状に注目しながら治療をおこなっていくことが重要である。

は じ め に

胸腹部を中心に消化管に起因すると推定される種々の症状が存在するにも関わらず，その症状の原因となりうる器質的な疾患が存在しない場合に，消化管の機能的な変調が症状の原因であろうと考え機能性消化管疾患と呼んでいる。機能性消化管疾患は，出現する症状の種類によって，多くのタイプに分類されているが，頻度の高いものは非びらん性胃食道逆流症（NERD: non-erosive reflux

disease），機能性ディスぺプシア（FD: functional dyspepsia），過敏性腸症候群（IBS: irritable bowel syndrome）の3つのタイプであり，この3タイプを合わせると人口の30%程度の頻度に達すると考えられている。これらの機能性消化管疾患は，種々の不快な症状によって患者のHRQOL（health related quality of life）を著しく低下させるだけでなく労働生産性を低下させることが明らかとなり，適切な対応をおこなっていくことが必要である。そこで本総説では，NERD, FD, IBS について解説をするとともに，これらを有する患者の診療をおこなう時の注意点について述べる。

Yoshikazu KINOSHITA

島根大学医学部第2内科

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

NERD

むねやけや呑酸（すっぱい胃液が口の方へ上がってくる）症状を繰り返すにも関わらず内視鏡検査で食道に潰瘍やびらんが見えない病態をNERDと呼んでいる。病因は食道に潰瘍やびらんが形成される逆流性食道炎と類似しており、酸性の胃液の食道内逆流が原因であることが多い。胃液の食道内逆流の程度は逆流性食道炎よりもNERDの方が軽度であるが、症状の強さは逆流性食道炎とNERDの間で差はなくHRQOLの低下はNERDのほうがむしろ大きいことが分かっている¹⁾。このためNERD例では食道の酸に対する過敏性が存在すると考えられている。NERD例の50%程度は、プロトンポンプ阻害薬（PPI）を用いて強力に胃酸分泌を抑制すれば症状が十分に軽快するが、残り50%に対しては有効な治療が難しい場合が多く、逆流性食道炎に比べて症状難治性である。

FD

上腹部痛や食後の胃もたれを中心とする上腹部症状が慢性的に繰り返して出現するが、内視鏡検査、腹部超音波検査、血液検査、便潜血検査を含む精査をおこなっても器質的疾患を発見できない場合にFDと診断する。FDの診断基準は平均7年おきに書き換えられており、Rome III基準と呼ばれる世界統一基準が最新のものである。この基準では心窩部痛、心窩部灼熱感、食後の胃もたれ、食後早期の満腹感の4つの症状のどれかが6か月以上持続することを診断の条件としている。ところが日本における調査では、海外に比べて医療へのアクセスがよいため病悩期間が6か月を越えるような例は少なく症状も多様である。このため

Rome III基準は参考としながら、慢性的に繰り返して種々の上腹部症状を訴えるが器質的疾患が発見されない場合にはFDと診断して問題はないと考えられている^{2,3)}。

病因としては胃粘膜の *Helicobacter pylori* 感染に伴う慢性炎症、酸性胃液の急激な十二指腸への排出に伴う十二指腸内の酸性化、消化管の運動異常、胃の伸展に対する感受性の亢進等が考えられる^{4,5)}。ところが個々の患者によって病因が同じとは限らず、多種の病因が組み合わさって発症している可能性もあり、1例1例の病因を特定することは容易ではない。このため治療においては、高脂肪食や過食を避けるような食事指導とともに、PPIやヒスタミンH2受容体拮抗薬（H2RA）等の胃酸分泌抑制薬や消化管運動機能改善薬、*Helicobacter pylori*の除菌治療などがこころみられる⁶⁾。さらに、これらの治療で十分な効果が得られなかった場合には抗不安薬や抗うつ薬が使用される場合がある。

IBS

慢性的に繰り返して下腹部痛や下腹部不快感と下痢や便秘の便通異常を示し、不快感が強い疾患をIBSと呼んでいる。IBSの原因はよく分かっていないが、腸管に大量に存在し腸管の知覚や運動・分泌に大きく関わっているセロトニンの作用が増強し、腸管の伸展過敏性があることが重要であろうと考えられている。IBSを有する患者は下痢を主に訴える下痢型と便秘を主に訴える便秘型に分けられるが、下痢型は比較的若い男性に、便秘型は高齢の女性に多い。下痢型の場合はストレス等が負荷されると急に腹痛や下痢、便意切迫感がおこり、HRQOLの低下が著しく、公共交通機関を使用したり仕事をしたりと社会生活をおこな

う上で障害が大きいことが知られている。

機能的消化管疾患の重なり

上記のように、機能的消化管疾患はむねやけ、呑酸を中心とする NERD、上腹部痛、食後の胃もたれを中心とする FD、下腹部痛と下痢、便秘を中心とする IBS 等に分類されている。ところが機能的消化管疾患を有する例では症状を1つだけ訴えることは少なく、1人の患者が平均3-5個の症状を有することが知られている。私達は GERD 例や FD 例の自覚症状を多数例で検討したが、1人平均3種類以上の症状を有することを確認している⁷⁾。このため、胸やけと食後の胃もたれ、下痢に伴う下腹部痛を有する例では、NERD, FD, IBS のすべての症状を有することとなる。実際、機能的消化管疾患の各疾患間には重なり、合併が大きいことが知られており、NERD, FD, IBS はおのおの20-30%程度の重なりが存在することも分かっている。

さらに、機能的消化管疾患の患者が訴える症状はいつも同じというものではなく、週単位で変化をしていくことが知られている。上腹部痛を訴える FD 例が、1週間後にも上腹部痛を有する可能性は約70%、食後の胃もたれを有する例が1週間後にも胃もたれを有する可能性は約50%である。このように症状が変化していくため、NERD, FD, IBS は互いに移行しあい変化しあうことになる。

NERD, FD, IBS にはその病因に共通する点が多い。NERD は食道の胃酸に対する感受性の亢進があると考えられている。FD も十二指腸の胃酸に対する感受性の異常があると考えられている。さらに FD と IBS は消化管の伸展感受性の亢進が存在している。また、NERD, FD, IBS

例はストレスの負荷に伴って症状が出現したり悪化することが多いことも知られている。このように NERD, FD, IBS には末梢知覚の過敏や中枢でのストレス負荷で増強する不快認識の亢進という病因に関与する共通した特徴が存在する。この病因に関する共通性が NERD, FD, IBS の高い合併症や高い移行率の原因となっていると考えられる。

機能的消化管疾患の診断

機能的消化管疾患の診断は、慢性的に繰り返して出現する症状の特徴と、それらの症状の原因となる器質的疾患を除外診断することでおこなう。機能的消化管疾患と器質的疾患を症状の特徴のみで鑑別することはきわめて困難である。貧血や体重減少、嚥下障害等の器質的疾患を有する患者が訴える可能性が高いであろうと考えられる症状や徴候を warning sign と名づけて、warning sign の有無が機能的疾患と器質的疾患の鑑別に有用であるか否かの検討がおこなわれてきたが、残念ながら症状に注目した鑑別診断はそれほど有用ではないという結論となった⁸⁾。これらの warning sign を有する場合には、確かに器質的疾患を有するリスクは高くなるが、器質的疾患を有する例の多くは warning sign を有しておらず、早期癌のほとんどが無症状であることを考えると当然の結果であると考えられる。warning sign がないからといって器質的疾患を否定することはできない。

このように症状や徴候から器質的疾患の存在を否定することが困難であるため、機能的消化管疾患の確定診断をおこなうには、器質的疾患を否定する目的で臨床検査をおこなうことが必要となる。患者の訴える症状によって、疑われる器質的疾患

も異なるので違った臨床検査が必要となるが、むねやけを訴える例でも胃もたれを訴える例でも下腹部痛と下痢を訴える例でも、まずは一般的な血液学的検査、血液生化学検査、炎症反応と血糖、上部消化管内視鏡検査、腹部超音波検査かCT、そして便潜血検査程度はおこなうべきであろうと考えられる。慢性的に繰り返す腹部の症状があり、warning signがなく上記の臨床検査で器質的疾患が発見できなかった場合には機能性消化管疾患と、とりあえず臨床診断し治療を開始・継続しながら経過観察することとなる(図1)。毎年健診や人間ドックを受けている例で、定期的な内視鏡検査や腹部超音波検査等を受検していれば、症状が出現したとしてもその症状が癌等の悪性進行性疾患に起因している可能性は大きくないため臨床検査の一部を省略することも可能である。反対にwarning signがある場合には、さらに感度の高い精査をおこなうことが必要となる。たとえば、

血便を訴える例では大腸内視鏡検査を追加して大腸内の病変をチェックしたり、カプセル内視鏡検査をおこなって小腸病変の有無をチェックすることを検討するべきである。

さらに、一度器質的疾患がなく機能性消化管障害であると診断し、治療をおこなっていても症状を十分に軽快させることができない場合や症状が増強する場合には、再度器質的疾患の存在を疑うことも必要となる。このように、機能性消化管疾患の診断には常に器質的疾患の除外という難問がついてくるため、診断を確定させることはそれほど簡単ではなく医師の腕の見せ場ともなる。

機能性消化管疾患の治療

1) NERD

NERD例の70-80%は酸性胃液の食道内への逆流が症状出現の原因となっている。残りの20-30%の例では中性の胃液や胃内ガスの食道内への

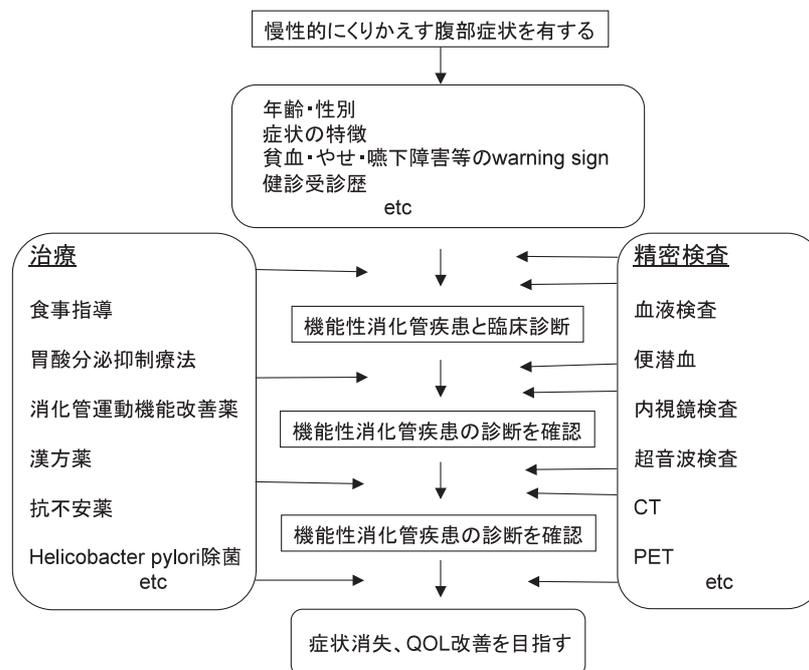


図1 機能性消化管疾患の診断プロセス

適切に臨床検査をおこない器質的疾患を鑑別していくことが重要である。

逆流が胸やけや呑酸症状の原因と考えられている。特に胸やけ症状は酸性胃液の逆流に比較的特異性が高い症状であるとの報告もみられる。

NERD 例に対する食事指導や生活指導で有効であることが確実なのは、大食や高脂肪食をひかえるように指導することであり、患者全員に指導がなされるべきである⁹⁾。薬物治療としては、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) を用いた治療が第一選択治療で、PPI の投与によって4週間以内に50%程度のNERDでは症状が著しく軽快することが分かっている。PPI が有効でない場合はPPI の投与量を増量するとともに、必ず食前投与をおこなうようにする。PPI は食前に投与するとその効果が最大に引き出されることが分かっている薬剤であり食後の投薬よりも食前の投薬の方が望ましい¹⁰⁾。PPI の増量や投与方法の変更をおこなっても十分な効果が得られない場合には、pH モニタリング検査や、pH・インピーダンスモニタリング検査をおこなって病態の再評価をこころみ、その結果にもとづいて、胃酸中和薬、消化管運動機能改善薬、抗不安薬、漢方薬等を用いて治療をおこなう。

2) FD

FD はNERD よりも病態が多様で、かつそれぞれの例で異なっていると考えられている。FD の病因として *Helicobacter pylori* 感染による慢性の胃粘膜の炎症、消化管運動の異常、消化管の伸展知覚感受性の亢進、胃液の十二指腸内急速流入等が考えられている。そこで治療にはPPI やヒスタミンH₂受容体拮抗薬 (H₂RA) などの胃酸分泌抑制薬、消化管運動機能改善薬、*Helicobacter pylori* の除菌治療、抗不安薬等が用いられるが必ずしも有効性が高いわけではない。*Helicobacter pylori* の除菌治療は NNT

(number needed to treat : 1例の有効例を得るために何例の患者を治療したらよいかを示す数字) 15程度の有効率であり、PPI を用いた治療はNNT8前後であることが知られている。消化管運動機能改善薬は、その作用機序が薬剤によって異なるため消化管運動機能改善薬としてひとまとめにしない方がよいかもしれない。イトプリドは神経終末に存在するドパミンD₂受容体を阻害して神経筋接合部での神経終末からアセチルコリンの遊離を増やして消化管運動を亢進させる。イトプリドは phase II 研究でFDに対する有用性が示唆されたがその後おこなわれた2つの phase III 研究では、2つともにイトプリドの有用性を示すことはできなかった。一方、神経終末のM₁, M₂受容体を阻害して神経終末からアセチルコリンの遊離を促進させるとともに神経筋接合部でのコリンエステラーゼの活性を抑制して、アセチルコリンの分解を抑制することでさらに消化管運動を亢進させようとするアコチアミドは、食後の胃もたれ症状を有するFDに有効であることが報告されている。抗不安薬であるタンドスピロンのFD治療における有用性も二重盲検試験で証明されている。

3) IBS

IBS は腸管の伸展に対する過敏性が存在することが特徴である。このため腸内で発酵ガスが大量に発生すれば、強く症状を訴えることになる。そこで、小腸で消化吸収をうけにくい糖質であるフラクトラクトンやフラクトースを多く含む食品、すなわち玉ねぎ、小麦、ハチミツ、コーンシロップ等を避けるよう食事指導をおこなうことが望ましい。

薬物療法は下痢を中心とする例では5-HT₃の拮抗薬であるラモセトロンが有効で、下痢や腹痛

お名前 _____ 記入日 20__年__月__日 番号 _____

消化器症状に関する質問票 (出雲スケール)

あなたの過去1週間の状況について質問します。それぞれの質問について、1番良くあてはまるもの1つにチェック(☑)をつけて下さい。

問	内容	全く困りませんでした	困りました	あまり困りませんでした	少し困りました	困りました	かなり困りました	が完全に困りました
問1	胃酸の逆流のために困ったことがありましたか? <small>(胃酸の逆流とは、少量の高い水が胃からの上にあがってくる感じをさします)</small>	<input type="checkbox"/>						
問2	前胸部に熱く焼けるような感じがして困ったことがありましたか?	<input type="checkbox"/>						
問3	のどの違和感で困ったことがありましたか? <small>(のどの違和感とは人によって異なりますが、何かが詰まっている感じや、むりむりした感じ、何かに挟まれている感じをさします)</small>	<input type="checkbox"/>						
問4	胃が痛くて困ったことがありましたか? (空腹時の痛みは除く)	<input type="checkbox"/>						
問5	空腹時に胃が痛くて困ったことがありましたか?	<input type="checkbox"/>						
問6	みぞおちの辺り(おへそと胸の間)が焼けるような熱い感じで困ったことがありましたか?	<input type="checkbox"/>						
問7	食事をするとすぐにおなかがいっぱいになって困ったことがありましたか?	<input type="checkbox"/>						
問8	食後に胃の中にいつもでも食べ物がとどまっているような重苦しく、ムカムカした感じがあって困ったことがありましたか?	<input type="checkbox"/>						
問9	胃の膨満感のために困ったことがありましたか? <small>(胃の膨満感とは、胃にガスがたまっておなかが強っている感じをさします)</small>	<input type="checkbox"/>						
問10	完全に便を出しきれない感じ(残便感)で困ったことがありましたか?	<input type="checkbox"/>						
問11	何日も続く便秘あるいは硬い便で困ったことがありましたか?	<input type="checkbox"/>						
問12	強いストレスを感じた時におこる便秘で困ったことがありましたか?	<input type="checkbox"/>						
問13	急な便意でトイレに駆け込みたくなるような感じ(便意切迫感)で困ったことがありましたか? <small>(便意切迫感とは、便がでそうになる状態をさします)</small>	<input type="checkbox"/>						
問14	下痢あるいは軟らかい便で困ったことがありましたか?	<input type="checkbox"/>						
問15	強いストレスを感じた時に起こる下痢で困ったことがありましたか?	<input type="checkbox"/>						

図2 出雲スケール

出雲スケールは15の質問よりなる自己記入式の消化器症状を有する例に対する HRQOL 質問票である。

を効果的に消失させる。一方、便秘を中心とする例ではポリカルボフィルカルシウムが使用されることが多い。

治療中の症状の変化

NERD, FD, IBS は病因・病態に類似した部分があり、重なって発症したり移行しあったりすることが少なくない。このため治療中でも自然と症状が変化して、NERD, FD, IBS 間で移行がおこってしまうことがある。そこで機能性消化管疾患の診療では、このような症状の変化を正確に把握して治療方法や治療薬の選択を変えていく必要がある。

すなわち、機能性消化管疾患の治療においては、

初診時から常に変化し続ける症状と、症状に起因する HRQOL の低下を把握し続けることが必要となる。この目的に使用することを目指して、最近、私達は15の質問よりなる出雲スケールという QOL 質問票を作成した(図2)。この質問票の有用性と患者の受け入れやすさについては、すでに多くの方法で確認しており十分に臨床使用に使用することが可能なものである^{11,12,13}。この出雲スケールは、むねやけ、胃痛、食後の胃もたれ、下痢、便秘に関係する症状による HRQOL の低下を測定できるツールで、3分以内にすべての質問に答えることが可能なように設計されている。そこで機能性消化管疾患患者の診療においては、受診のたびに

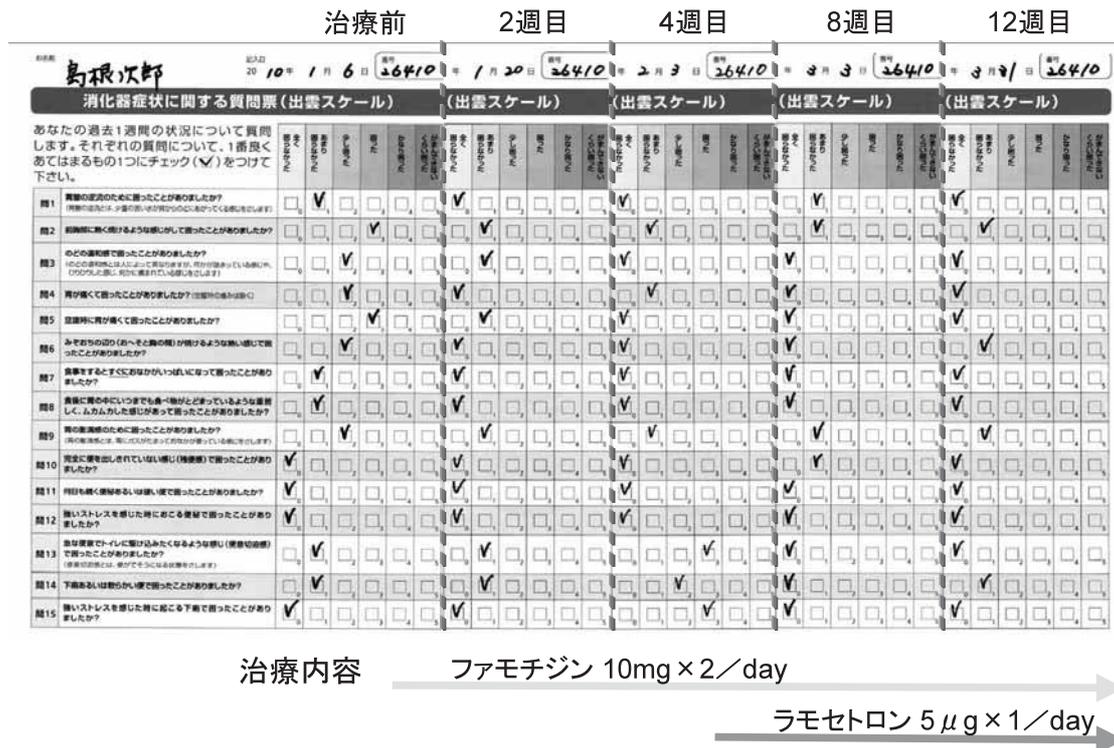


図 3

出雲スケールは受診のたびに記載してもらい、時間経過を追って各腹部症状による HRQOL の低下を把握して治療に役立てる。

症状を全体として評価し、その時その時の症状に合わせて最も有効性の高い治療をおこなっていくべきであろうと考えられる (図 3)。

おわりに

有病率が高く患者の HRQOL を大きく低下させるために注目されている機能性消化管疾患の病因、診断、治療について解説した。本疾患の病因は明らかではないが、消化管の知覚過敏性が関与

していると考えられる。診断は特徴的な症状と、症状の原因となりうる器質的疾患の除外によってなされるため、適切な時期に適切に臨床検査をおこなっていくことが重要である。治療は症状を軽快させ HRQOL を改善することが主目的となるが、症状が変化・変動することが多いため、治療中にも各症状の消退、出現、変化に注目しつつ治療をおこなっていくことが重要である。

文 献

1) 木下芳一. GERD 患者の QOL - 逆流性食道炎と NERD の比較と PPI (rabeprazole) 投与の影響. 医学と薬学64 : 49-56, 2010.

2) Kinoshita Y, Kobayashi T, Kato M, et al. The pharmacodynamic effect of omeprazole 10 mg and

20 mg once daily in patients with nonerosive reflux disease in Japan. J Gastroenterol. 41: 554-561, 2006.

3) Hongo M, Kinoshita Y, Haruma K. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study of the histamine H2-receptor antagonist famotidine in

- Japanese patients with nonerosive reflux disease. *J Gastroenterol.* 43: 448-456, 2008.
- 4) Miwa H, Nakajima K, Yamaguchi K, et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid infusion into the stomach of healthy Japanese subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 26: 257-264, 2007.
- 5) Tanimura T, Adachi K, Furuta K, et al. Usefulness of catheterless radiotelemetry pH monitoring system to examine the relationship between duodenal acidity and upper-GI symptoms. *J. Gastroenterol. Hepatol* in press.
- 6) Kinoshita Y, Hashimoto T, Kawamura A, et al. Effects of famotidine, mosapride and tansospirone for treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 21(Suppl 2): 37-41, 2005.
- 7) Adachi K, Matsumori Y, Fujisawa T, et al. Symptom diversity of patients with reflux esophagitis : effect of omeprazole treatment. *J Clin Biochem. Nutrition* 39: 46-54, 2006.
- 8) Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, et al. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA.* 295: 1566-1576, 2006.
- 9) Kinoshita Y, Ashida K, Miwa H, et al. The impact of lifestyle modification on the health-related quality of life of patients with reflux esophagitis receiving treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Gastroenterol.* 104: 1106-1111, 2009.
- 10) Miki M, Adachi K, Azumi T, et al. A comparative study of intragastric acidity during post-breakfast and pre-dinner administration of low-dose proton pump inhibitors: a randomized three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 24: 1445-1451, 2006.
- 11) 古田賢司, 石原俊治, 佐藤秀一, 他. 消化器症状を有する患者に対する QOL 評価のための問診票「出雲スケール」の作成とその検証. *日消誌*106 : 1478-1487, 2009.
- 12) 古田賢司, 石原俊治, 佐藤秀一, 他. 消化器症状を有する患者に対する QOL 問診票「出雲スケール」の症状の変化に対する反応性の検討. *Ther Res* 30 : 1651-1658, 2009.
- 13) 木下芳一. 消化器症状についての QOL 問診票「出雲スケール」の至便性の検討. *新薬と臨床*59 : 1248-1257, 2010.