

過敏性腸症候群にみる腸と脳の危うい関係

内視鏡検査などを行っても原因となる器質的疾患が認められず、機能的異常によって消化器症状を呈する症候群を機能性消化管障害 (FGID) と呼びます。FGIDのうち、下部消化管を主体とするのが機能性腸障害で、その代表的疾患が過敏性腸症候群 (IBS) です。IBSの病態は、消化管運動異常、内臓知覚過敏、そして脳腸相関異常の3つの要素が絡みあって形成されるといわれています。そこで、IBS・便秘外来を行っている水上健氏に、IBSの病態について解説していただきました。



水上 健氏
独立行政法人 国立病院機構 久里浜医療センター
内視鏡部長

IBSの発症・増悪には心理的・社会的ストレスが深く関与している

IBSでは腹痛、腹部不快感、便通異常を主症状とした消化器症状が持続、あるいは寛解と増悪を繰り返す、排便によって軽快します。消化器症状は心理的緊張によって増悪し、就寝中には出現しません。特に人間関係などのストレスの影響が大きく、IBSの背景にはストレスが腹痛を伴う便通異常を引き起こし、その便通異常や腹痛がストレスを生むという悪循環が存在します。さらに、精神神経疾患の関与も指摘されています(図3)。

IBSの診断はRome III基準に基づいて行われます。同基準では、過去3ヵ月間に月に3日以上にわたって腹痛や腹部不快感が繰り返し起こり、①排便によって症状が軽減する、②発症時に排便頻度の変化がある、③発症時に便形状の変化がある、という3項目のうち2項目以上が該当するものをIBSとしています。

ストレスの関与は定量化することが困難なため、評価項目がありませんので、消化器症状の発症・増悪にストレスの関与がない病態もIBSと診断される可能性があります。また、Rome III基準は「IBSには症状を説明する形態的異常がない」という疾患概念に基づいて作成されていますが、次に述べるように、大腸の形態異常がIBSに関与していることを私たちは報告しています。

IBS患者さんのなかには、大腸の形態異常例もみついている

私たちが開発した無麻酔大腸内視鏡挿入法(浸水法)は、鎮痙剤投与によって腸管運動を抑制して無麻酔下で大腸内視鏡検査を行う方法です。この方法でIBS患者さんに大腸内視鏡検査を行うと、検査自体が心理的ストレスになって腸管異常が発現することに気づきました。実際、大腸がん健診で大腸内視鏡検査を行った男性212例を病歴聴取でIBS群と正常群に分けて比較したところ、鎮痙剤による腸管運動停止に要する時間が8分以上の症例は正常群で2例(1.1%)に対し、IBS群では27例(87.1%)でした。さらに、IBS群では内視鏡が盲腸まで到達したことを告げ、患者が安心すると腸管運動は消失しました。

この結果から、8分以上の遷延性腸管運動時間はIBSか否かの目安になることが示唆されました。また、腸管運動異常は内視鏡検査が心理的ストレスとなって惹起されると考えられました。さらに、IBSのサブタイプで検討したところ、下痢型IBS (IBS-D) では強い蠕動運動のために内視鏡が収縮輪で押し戻され、注入した水や空気が肛門から漏れ出るといった特徴が認められました。一方、便秘型IBS (IBS-C) では強い分節運動によって内視鏡が収縮輪を通過することが非常に困難で、患者さんはお腹が張った感を訴えました。

そこで、IBS患者さん146例を対象に、大腸内視鏡検査と注腸造影検査を施行し、腸管運動と腸管形態、患

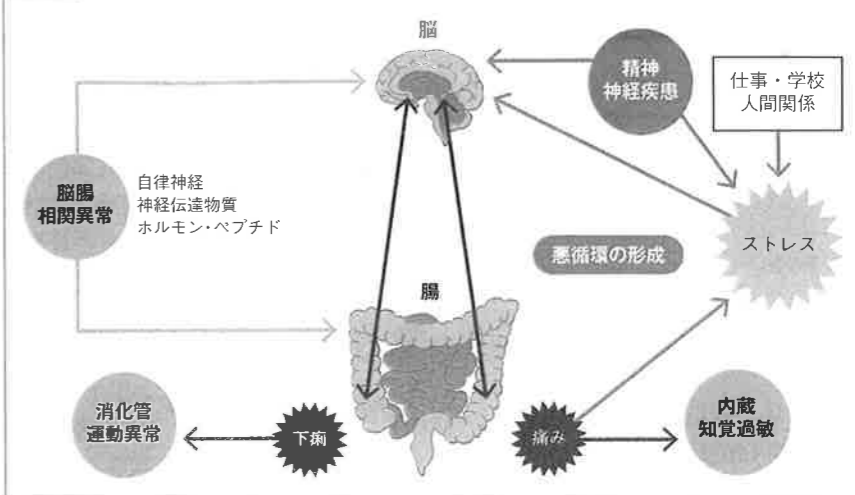
者さん自身が症状の誘因と認識するストレスの有無について検討しました。その結果、腸管運動異常(遷延性腸管運動異常)はIBS-D患者さんと男性IBS-C患者さんに多いことがわかりました。一方、ほとんどの混合型IBS(便秘+下痢; IBS-M)患者さんと女性IBS-C患者さんでは、腸管運動異常はみられず、S状結腸の回転異常や下垂、脾湾曲部における腸管形態異常がみつかりました。さらに、腸管運動異常や腸管形態異常のどちらも認められないIBS患者さんが少数です

が存在することもわかりました。さらに、腸管運動異常を呈するほとんどのIBS患者さんで、症状発現に関連するストレスが認められましたが、腸管運動異常を呈さないIBS患者さんでは、結婚、出産、退職、スポーツの中断などのライフイベントが発症の契機になることが多く、症状の発現に関連するストレスを自覚していませんでした。このことは、腸管運動異常型IBS患者さんでは心理的ストレスが症状発現の誘因になりますが、腸管運動異常を示さない腸管形態異常型IBS患者さんにおいては、消化器症状によってストレスを感じていると思われます。また、腸管形態異常の病態把握には、従来、注腸検査が行われていましたが2次元画像のため形態を正確に把握することは困難でした。しかし近年、CTコロノグラフィ(CTC)の登場によって腸管形態を立体的に描出することが可能になり、客観的評価が行えるようになってきました。

IBSの病態には脳腸相関異常が深く関与している

IBS患者さんの消化器症状が心理的・社会的ストレスで発症・増悪することから脳から腸へのシグナルが関与していることが推測されます。また、IBS患者さんでは消化管刺激に対する内臓知覚が過敏であることから、腸から脳へ向かうシグナルも関与していると思われます。実際、PETあるいはMRIを用いた画像検査で、大腸進展刺激時の消化管知覚の神経伝達が明らかになってきました。たとえば、大腸進展刺激時の脳局所における血流をみると、健常者における前帯状回の賦活化がIBS患者さんではさらに亢進し、時には前頭前

図3 過敏性腸症候群 (IBS) の実態



水上健氏 提供

野の賦活化がみられることが報告されています¹⁾。不安障害やうつ病でも前帯状回の賦活化が亢進し、不安障害やうつ病を治療すると前帯状回の賦活化も改善することから、IBSの病態にも前帯状回の賦活化亢進が関与していることが推測されます。腸管には多数の求心性神経が分布しており、腸管内の情報中枢が中枢神経に伝達されます。たとえば、腸管内の物理的・化学的刺激は腸内のクロム親和性細胞を活性化してセロトニンを放出することが知られています²⁾。セロトニンは迷走神経求心路の5-HT₃受容体を活性化して、脳におけるさまざまな神経伝達物質の産生を亢進させます。

一方、脳から腸へのシグナルとしては神経ペプチドであるCRFの関与が知られています。CRFはストレスや不安を感じるとHPA-axisを活性化してステロイドホルモンを分泌する作用がありますが、脳内では自律神経系に作用して消化管運動を調節する作用も有しています。さらにCRFは中枢だけでなく末梢にも広く分布しており、CRFの中枢投与あるいは末梢投与が大腸運動を亢進させることが動物実験で明らかになっています³⁾。このように、ストレスが腸管運動異常を惹起し、あるいは形態異常が消化器症状を惹起してストレスの原因になるなど、IBSの病態には腸と脳の相互作用が深く関与しています。そこで、IBS患者さんに対しては「気のせいではなく、ストレスや形態異常で下痢や便秘が生じている」ことを内視鏡画像で説明することがとても大切で、患者さんが「それでは、症状が出ても仕方がない」と気づくことから治療は始まるのです。

1) Hamaguchi T, et al. Neurogastroenterol Motil., Vol.16 No.3 2004.6
2) Zhu JX, et al. J Physiol., Vol.530 Pt.6 2001.2
3) Stengel A, Taché Y. Annu Rev Physiol., Vol.71 2009