

機能性ディスぺプシア

群馬大学光学医療診療部准教授

草野元康

(聞き手 池脇克則)

機能性ディスぺプシア (FD) について以下の点をご教示ください。

1. 睡眠障害、抑うつ症状の合併率
2. 消化管感染症とFD発症との関連
3. 何らかの遺伝子異常の有無
4. ピロリ菌感染との関連
5. 胃排出遅延等の運動障害の発現率
6. 上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査施行時、送気しただけで疼痛や違和感を訴える症例に、FDやIBS (irritable bowel syndrome) 患者が比較的多い印象を個人的にもっていますが、それを裏付けるデータの有無。

<岡山県開業医>

池脇 以前は、慢性胃炎ですとか神経性胃炎ということで診断されていたものが、機能性ディスぺプシア (FD) という比較的新しい疾患概念となってきたのでしょうか。

草野 以前から日本では、器質的疾患がなくて、おなかの症状を訴える患者さんは、症候学的には腹部不定愁訴症候群とってみたり、あるいはレントゲン診断では慢性胃炎とか胃カタルとか胃下垂などと呼ばれていました。

内視鏡が普及してからは、びらん性胃炎とか表層性胃炎とか言われていたのです。病理学的には慢性な炎症、細胞浸潤があるものを炎症というのですが、欧米ではそのような炎症所見がなくても、ディスぺプシア症状、つまり腹部の症状を訴える一群があるということがわかっていましたので、彼らはgas-tritisとか胃下垂などという病名を使わないで、dyspepsia、最近ではfunction dyspepsia、FDと呼んでいたのです。

彼らの概念を日本でも取り入れたわけでありまして、日本では機能性ディスぺプシアと呼ばれたり、あるいは機能性胃腸症と呼ばれたりしています。

池脇 確認ですが、こういった疾患概念は、1980年代ぐらいからなのでしょうか。また最近になって、いろいろな診断基準が世界的に定められつつあるという理解でよろしいのでしょうか。

草野 おっしゃるとおりです。古くは1980年代にローマで集まって、ローマⅠ基準ができて、その後1999年に世界の学者がローマⅡ基準というものをつくったのです。そのときはnon-ulcer dyspepsia (NUD) と呼ばれていました。それはどういうものかという、胸やけ症状を示す一群がreflux like dyspepsia、胃のもたれ感のようなものをもたらず疾患群をdysmotility、つまりあたかも胃の運動が悪いような一群、それから痛みが主訴の患者さんたちをulcer like dyspepsiaと、3つの群に分けていたのですが、それが2006年のローマⅢ委員会では、胸やけ症状のほうはすべてGERD、gastroesophageal reflux diseaseのほうに分けられて、FDは大別すると心窩部を中心とした胃もたれ群と、痛みなどを訴える群と2群に分けられました。

池脇 胃の内視鏡検査では、これといった器質的な変化はないにもかかわらず、症状がある。これはどうして起るのでしょうか。

草野 そこはまだまだ、十分に説明できない部分ではありますが、現在のところでは、一つは胃十二指腸の運動障害、もう一つは胃十二指腸の知覚過敏、最近ではストレスなどを中心とした脳腸相関、その3つが病態の柱と考えられています。

池脇 機能性あるいは運動性ということ、本来、胃が持っている機能というのでしょうか、食べ物が入ってくると、胃の上部がまず膨らみ、その後、蠕動で胃液と絡まって、最後、排出する。それらの過程のどこかに障害があるという理解でよろしいですか。

草野 胃の運動というのは、収縮運動だけではなくて、先生が今おっしゃられたように、胃の上部が、アコモデーション (accommodation) と最近呼ばれていますが、弛緩する、緩むのも運動なのです。

欧米では運動を測る検査として、消化管、胃排出の測定法も確立しましたし、最近ではバロースタット法といまして、胃がどのくらい弛緩するのか、胃の中に風船を入れて膨らませる検査ですけれども、その2つを用いて、胃の運動を逐一、症状とどのくらい関係しているか、調べました。

ただ、残念なことにといいましょうか、胃のアコモデーション障害が唯一一致していたのは、ごはんを食べている途中で満腹になってしまうという早期飽満感、early satietionというのです

けれども、それだけが唯一相関していたのです。ですから、胃排出障害というのはあまり病態に関係していないのではないかといわれているのが最近の説であります。むしろ十二指腸の知覚過敏などのほうが重要ではないかと考えられています。

池脇 先ほど先生が胃のそういった運動障害ですとか知覚過敏、心理的な因子等々、背景に幾つかの要因があるということをおっしゃいましたけれども、睡眠障害、抑うつとの合併はどうでしょうか。

草野 これらは欧米のデータが中心なので、私も日本の詳しいものは今持ち合わせがないのですけれども、欧米ではFDの21%に睡眠障害があるとの報告があります。

また、FGID (functional gastrointestinal disorders)、胃腸全体のもう一つ大事な病気としてIBS (irritable bowel syndrome)、過敏性腸症候群がありますけれども、非常にFDと似ているといえば似ているのですけれども、IBSの患者さんの33.3%に睡眠障害があるというデータもあります。逆に、抑うつでいえば、IBSの患者さんの30%に抑うつがあるというデータもありますから、おそらくはFDの患者さんの20%前後に睡眠障害があると思われるます。

池脇 消化管感染症とFDについてはどうでしょうか。

草野 古くは、細菌性の赤痢とかアメーバ赤痢がIBSの病態と密接に関係しているというのが発表されました。最近注目されているのが、感染後のFDの発症です。好酸球性胃腸炎というものがあります。これはまだ原因ははっきりしていませんが、何らかの食物アレルギーではないかと疑われているのですけれども、FDの患者さんの十二指腸粘膜を内視鏡で生検してみますと、好酸球浸潤が著明であったという報告があります。これは現在、世界の研究者が注目しているところです。

FDの病因で有名なのはサルモネラ感染です。サルモネラ感染患者さんのあとをフォローしていきますと、FDになったという報告があります。何年前かに群馬県前橋で卵サンドイッチのサルモネラ食中毒が起きたのです。そのとき私の患者さんの親子、お母さんと娘さんが両方とも食中毒になってしまって、その患者さんは如実に覚えていらして、「あのときの食中毒のあとから私はおなかが変だ」ということをおっしゃるのです。

最近では十二指腸のリンパ球、CD68陽性細胞が非感染性のFDよりも感染性のFDのほうが有意に多かったという日本医科大学の二上先生のデータもあります。FDの病態に十二指腸のリンパ球の役割が大きいのではないかなと思っています。

池脇 感染症に関連してピロリ菌は

どうでしょうか。

草野 ピロリ菌は、例えば日本人のピロリ菌感染率は今、40～50%ぐらいでしょうか。日本人全体でFDの有病率が10%ぐらいですから、非常に乖離がある。欧米ではその逆。ですから、ピロリ菌感染とFDとは1対1には関係していないと思います。

メタアナリシスも、FDの患者さん、HP陽性の患者さんを除菌すると、だいたい10～14人に1人しか症状が改善しない。統計学的に有意に改善するのですが、改善する人は少ないといわれています。

ただ、そのデータは欧米のデータです。この前出た東洋人でのデータですと、HP陽性のFD患者さんは除菌したほうがもうちょっとメリットが大きいというデータも出ています。

池脇 遺伝子の背景というのはあまり濃厚ではないような気がするのですが、遺伝子異常との関係について何かありますか。

草野 一番最初、SNP (single nucleotide polymorphism) の異常が最初の報告だったと思うのです。ところが、SNPは人種による差や地域の差が大きくて、オッズ比も2～3倍だったでしょうか。ですから、あまり決定的な差ではないのではないかとわれていました。

ところが、日本人で非常にたくさん検討したデータがありまして、唯一出

たのがTRPV1遺伝子のミューテーションが抑制的に働いているというデータがあります。TRPV1はカプサイシン・センシティブなニューロンに発現しているという遺伝子で、内臓の知覚過敏などに遺伝子異常が関与している可能性があります。

もう一つおもしろいのは、最近、心臓のQT延長など、不整脈で有名なブルガダ症候群がありますが、この遺伝子異常、SCN5Aという遺伝子異常を持っている人は、持っていない人よりも有意にディスペプシア症状が多かった。ソディウムチャンネルの異常が心臓と消化器に共通して存在するのではないかという報告です。

池脇 非常に唆唆に富む研究ですね。さて、胃の運動障害ということですが、排出遅延はどのくらいの頻度で出てくるものでしょうか。

草野 最初の報告ではFD患者さんの60%ぐらいに排出遅延があるといわれたのですが、その後の報告ではだんだん少なくなってきました。最近では30～40%のFD患者さんに排出遅延があるといわれています。排出遅延というのは、原因か結果かわからないのです。排出遅延があるからFDになっているのか、ほかの何らかの要素で胃排出も遅延しているのかもしれないという考えもありまして、そこら辺はまだまだ難しいところです。私たちは逆に速すぎる胃排出でも症状が出るのでは

ないかと思って研究しているところですよ。

池脇 もう1点、内視鏡検査で送気したときに違和感、痛みを訴える場合にこういった病気が多い印象があるというのですけれども、これはいかがでしょう。

草野 先ほど申し上げたバロースタット法といって、消化管内で風船を膨らませて、コンピュータで中の空気を出し入れ、調節して、圧を一定に保つような装置があるのですけれども、それをIBSの患者さんの直腸に入れても、IBSの患者さんではちょっとしか膨らまないのに、すぐ痛いという。もう一つ、同じことで、胃の中に入れて、

ちょっと膨らませるのです。そうすると、FDの患者さんは、ちょっと膨らませても、すぐ胃の症状を訴える。それが知覚過敏ではないかといわれています。

池脇 そうすると、質問の先生の印象というのは正しいといってよろしいでしょうか。

草野 正しいですね。内視鏡を使用して、胃の中に一定時間に一定量の空気を入れ、胃内圧も同時に測定した報告があります。FD患者さんは健常者よりも早い時間で、すなわち少ない空気量で閾値に到達するという日本のデータがあります。

池脇 ありがとうございます。