

ストレスと機能的消化管障害

大島 忠之, 三輪 洋人

兵庫医科大学内科学消化管科

(平成 27 年 4 月 20 日受付)

要旨: 自律神経系や内分泌系のストレス応答は、生命の維持に不可欠であるが、その応答が過剰である場合は、社会生活を営む上で大きな障害となる。ストレスが原因となる病態には、消化管障害、うつ病、摂食障害、心血管系疾患など多くの疾患がある。

ではストレスによってなぜ機能的消化管障害は発生するのか？依然その関係は、明らかでないことが多いが、脳と消化管は密接に自律神経を介して情報伝達を行っていることが分かっており、脳腸相関と呼ばれている。またストレスを誘因として消化管障害が発生すると社会労働生産性が著しく低下することが明らかとなっており、大きな社会問題である。

器質的疾患がないにもかかわらず消化器症状のあるものを機能的消化管障害と呼び、世界的に Rome III 基準によって定義がなされ、その代表として機能的ディスぺプシアと過敏性腸症候群がある。これまで本邦で過敏性腸症候群は保険病名がありその適応を有する薬剤が種々存在していたためよく認知されていた。一方、機能的ディスぺプシアは、2013 年に初めて保険適用病名となり、その適応症を有する薬剤が登場したばかりである。

機能的疾患の病態については未だ不明な点が多いが、機能的ディスぺプシアに関しては、遺伝的素因、*H. pylori* 感染、心理社会的因子、感染、食事、胃酸などの要因があり、その症状発現メカニズムとして胃底部の適応性弛緩不全、胃排出能障害、胃・十二指腸知覚過敏が挙げられる。また過敏性腸症候群についても、多くの研究によりストレス、腸内細菌、粘膜炎症、神経伝達物質、内分泌物質、心理的異常、遺伝の関与が指摘されている。

今後は、これら病態を理解し、その予防やより有効な治療法を確立していくことが必要である。さらに周囲の環境として、ストレスの少ない社会環境作り、ストレスを軽減する体制づくりもまた重要である。

(日職災医誌, 63: 270—275, 2015)

—キーワード—

機能的ディスぺプシア, 過敏性腸症候群, ストレス

1. はじめに

近年のストレス社会において、職場環境を快適にするために、できる限りストレスの少ない環境を整えることが重要であることは言うまでもない。しかし、職場にはパワーハラスメント、モラルハラスメントやセクシャルハラスメントなど多くのストレスが存在していると思われる。これまで本邦ではこのようなハラスメントに耐えることが美德として考えられてきた風潮がある。しかし、近年それらに耐えることができずに（あるいは楽しむことができずに）重篤な病的状態に陥ることも多くなってきている。この病的状態の一つとして機能的消化管機能障害 (FGIDs) があり、本稿では、ストレスと機能

性消化管障害の関連について概説することとする。

2. 腹部症状とストレス

自律神経系や内分泌系のストレス応答は、生命の維持に不可欠であるが、その応答が過剰である場合には、社会生活を営む上で大きな障害となる。ストレスが原因となる病態には、消化管障害、うつ病、摂食障害、心血管系疾患など多くの疾患がある。

ではストレスによってなぜ消化管障害は発生するのか？日々忙しく働く人々が抱えるこれら問題を医療者はどのように認識しているのか？ストレス社会において消化管障害を防ぐことは可能なのか？など多くの疑問、問題点が浮かび上がってくる。

表1 機能的ディスペプシア (FD) の診断基準 (Rome III)

1. 以下の a～d の項目が1つ以上あること
 - a. 辛いと感じる食後のもたれ感
 - b. 早期飽満感
 - c. 心窩部痛
 - d. 心窩部灼熱感
 - および
 2. 症状の原因となりうる器質的疾患がないこと(上部消化管内視鏡検査を含む)
- *少なくとも6ヶ月以上前から症状があり、少なくとも最近3ヶ月間は上記の基準を満たすこと

(文献1より引用)

表2 過敏性腸症候群の診断基準 (Rome III)*

- 最近3ヶ月のうち1ヶ月に3日以上に腹痛あるいは腹部不快感**が繰り返しあり、下記の2項目以上を伴う
- ①症状が排便によって改善する
 - ②発症時に排便頻度が変化する
 - ③発症時に便形状(外観)の変化がある

*診断の6ヶ月以上前から症状があり、最近3ヶ月間は基準を満たしている

**腹部不快感とは、腹痛とはいえない不愉快な感覚を指す。病態生理研究や臨床研究では、腹痛あるいは腹部不快感が週2日以上ある者が対象として望ましい。

(文献2より引用)

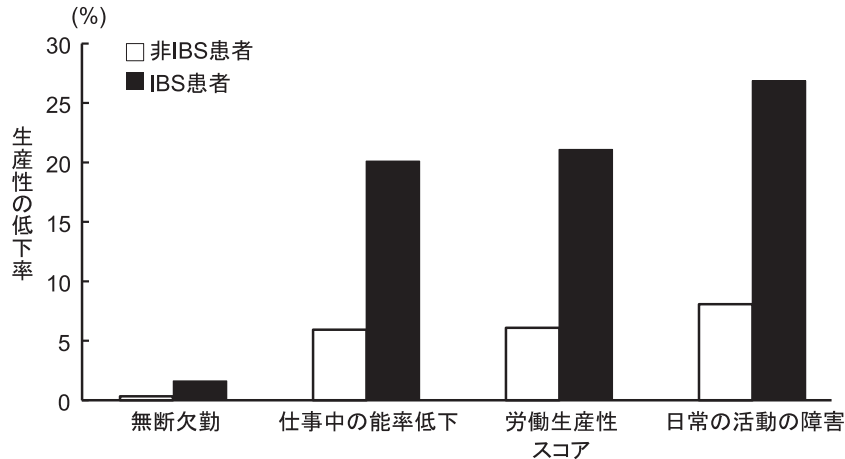


図1 過敏性腸症候群 (IBS) による生産性の低下 (文献4)

腹部症状を有している患者に悩みやストレスがあるかを調査すると、胃のもたれ・むねやけ、腹痛・胃痛、下痢、便秘などの腹部症状を有する群では消化器症状以外の症状を有する群に比べて有意にストレスのある割合が多いことが厚生労働省の統計から明らかとなっている¹⁾。すなわちストレスによって腹部症状は出現しやすいのである。

3. 機能的消化管障害の診断

機能的消化管障害の診断基準としては、現在 Rome III 基準が用いられている。この機能的消化管障害は、消化器愁訴があり、責任病変が明確でない疾患群である。この分類の中に主要な病態として機能的ディスペプシア (FD) と過敏性腸症候群 (IBS) が含まれている²⁾³⁾。各疾患は症状を説明できる器質的疾患がないものと定義されているが、研究目的で診断する場合には、表1, 2に示すような診断基準が作成されている。ただし、この基準はあくまで研究目的で使用されるために作成されたものであり、日常臨床では、6カ月の病悩期間など、必ずしも基準を満たしていなくても臨床的に診断を行い、治療することが望まれる⁴⁾。

この FGIDs の方々が社会生活においてどれほど困っているかと言えば、下痢型の IBS では、街のトイレマッ

プがないと電車にも乗れないほどであり、欠勤、仕事の能率、社会労働生産性さらには日常活動そのものが障害されている(図1)⁵⁾。機能的という用語が疾患名につく場合は、器質的異常が明確でないことから医療者は、専門でない、手に負えない、自身が診る患者でないといった形でこの患者群を診ようとしにくい傾向にあり、患者はドクターショッピングをしてしまう確率が高いことが示されている⁶⁾。医療者側からみた場合、このような患者を診ることは、多くの時間を費やし、治療に難渋するやっかいなこととしてとらえられ、またこれら患者に生命の危険が無いことから放置してしまうことも多い。

今後、このような状況を打開するためにはまず医療者が、これら FGIDs 患者の病態を把握することから始める必要があると思われる。依然として不明な点が多いもののこれら病態について多くのことが明らかとなってきている。

4. ストレッサーによる消化管機能変化

機能的ディスペプシアにおいては知覚過敏⁷⁾⁸⁾と運動機能異常⁹⁾¹⁰⁾が症状発現のメカニズムとして考えられており、またそれらを修飾する因子として胃酸¹¹⁾、*Helicobacter pylori*¹²⁾¹³⁾、心理社会的要因¹⁴⁾など多くの要因が関与しているといわれている²⁾¹⁵⁾。我々は胃内に酸を注入すると

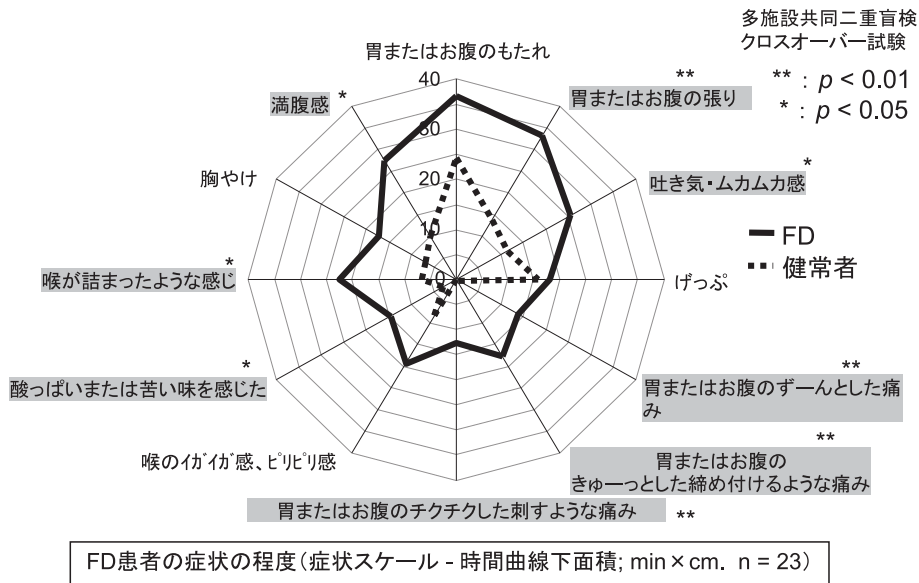


図2 機能性ディスペプシア (FD) 患者と健常者における酸による上腹部症状の発現 (文献10引用改変)

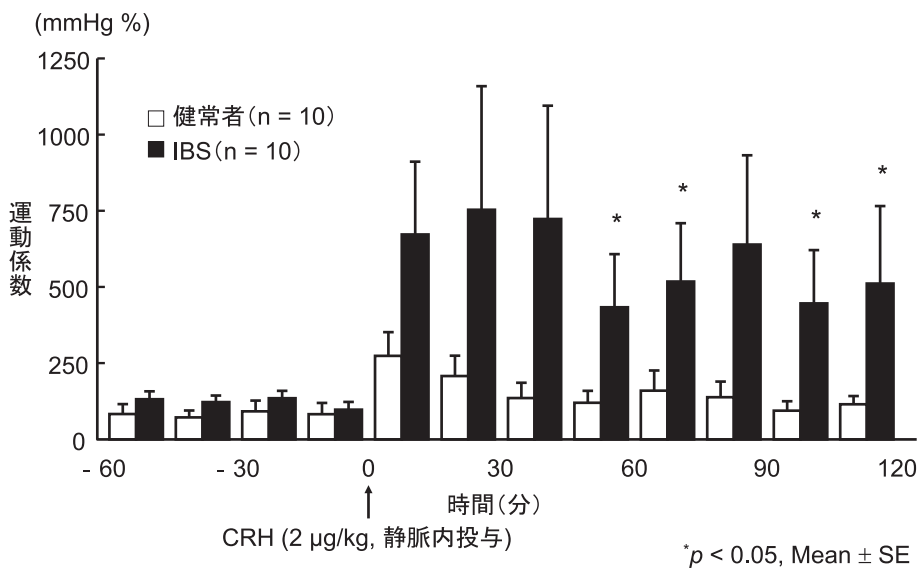


図3 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) による大腸運動の亢進 (文献20)

FD 患者では、ディスペプシア症状がより強く発生することを明らかとしている(図2)¹¹⁾。IBS においても知覚過敏と運動機能異常に加えて遺伝性、生活習慣、心理社会的要因、腸内細菌、感染症など多くの要因の関与が指摘されている^{3)16)~19)}。またFDとIBSの両疾患においては、脳と消化管が密接に自律神経を介して情報伝達を行っており、脳腸相関と呼ばれている²⁰⁾。

ストレス環境下では脳から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) が放出され消化管の運動に影響が及ぶとされ、さらにその変化は、求心性神経によって脳に刺激となって伝達されると考えられている。Fukudo ら²¹⁾ は、CRH を静脈内投与後に大腸運動を計測すると IBS 患者において運動が亢進することを報告している (図

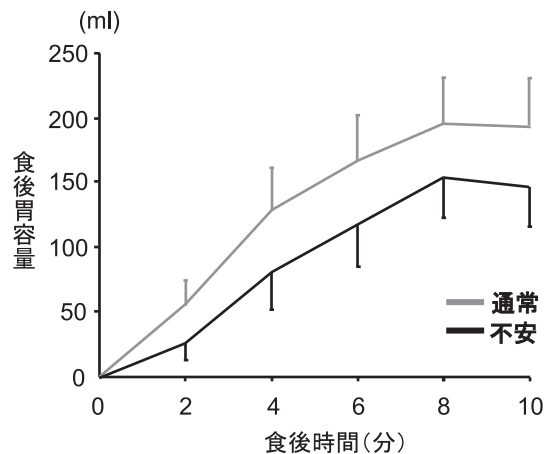


図4 不安による食後の胃の適応性弛緩反応障害 (文献21)

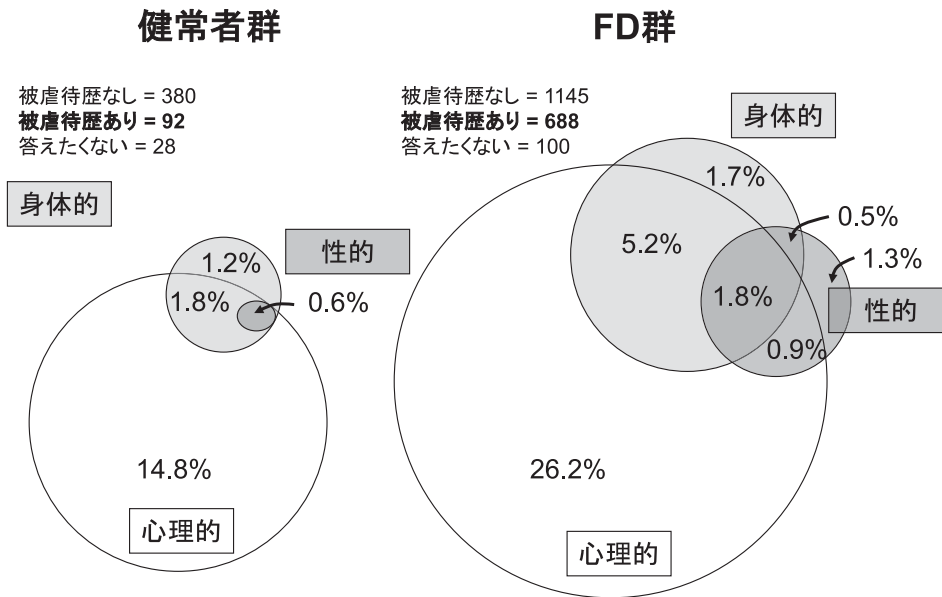


図5 健常者と機能性ディスペプシア (FD) における各被虐待歴の頻度 (文献 22)

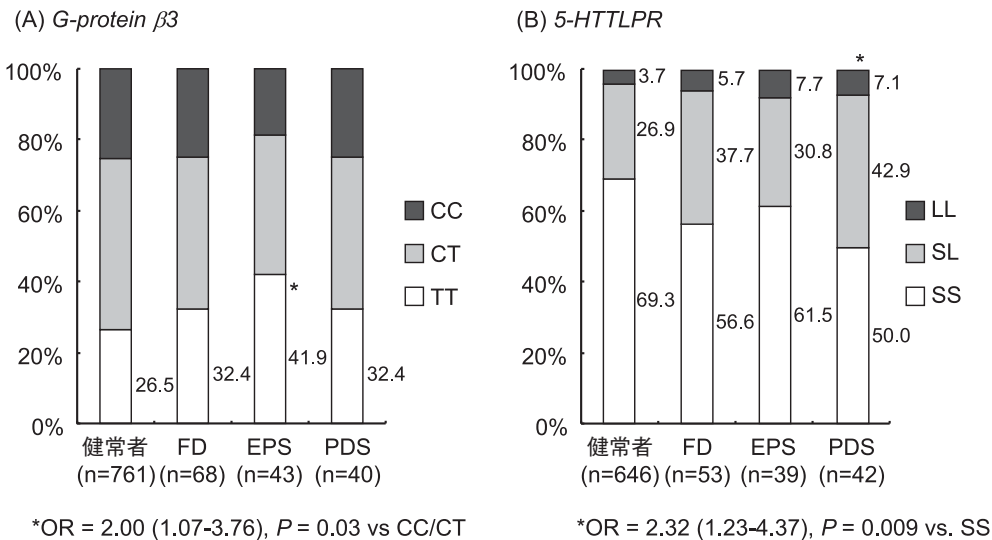


図6 機能性ディスペプシア (FD) における遺伝子多型 (文献 23, 24)

5-HTTLPR: セロトニントランスポーター遺伝子多型, EPS: 心窩部痛症候群, PDS: 食後愁訴症候群

3). また不安な環境を聴覚と視覚に与えると食後の胃の拡張 (適応性弛緩) が減少することが報告されている (図 4)²²⁾. 健常人でも緊張などがあると一時的に食事を摂らないことはよく経験することであり, ある意味このような反応は生体応答として正常なものであり, この反応が過剰となっていることが FGIDs の病態の一つであるのかもしれない.

5. 消化管機能障害発生の背景

では, なぜこの過剰な状態となるヒトとならないヒトがいるのであろうか? これもまた FGIDs の病態を明らかにする上で重要な点であるが, 我々は最近ディスペプシアのあるヒトは, 幼少期に精神的, 肉体的, 性的なス

トレッサーにさらされた過去がある頻度が高いことを報告した (図 5)²³⁾. これは, 生後後天的に幼少期に種々のストレッサーに暴露されることで成人になった後に本来なら症状を発症しないような軽度のストレッサーへの暴露によっても症状が発生する可能性があることを示している. また多くの疾患で遺伝的素因の検討がなされているが, FD や IBS においてもこの遺伝的素因が FGIDs 発症に関与していることが報告されており, 我々も FD における G-protein beta subunit やセロトニントランスポーター (SERT) の遺伝子多型 (5-HTTLPR) が関与していることを報告している (図 6)²⁴⁾²⁵⁾. また IBS においても一卵性双生児では, 一方が IBS である場合, もう一方が IBS である確率が高いと報告されている (図 7)²⁶⁾.

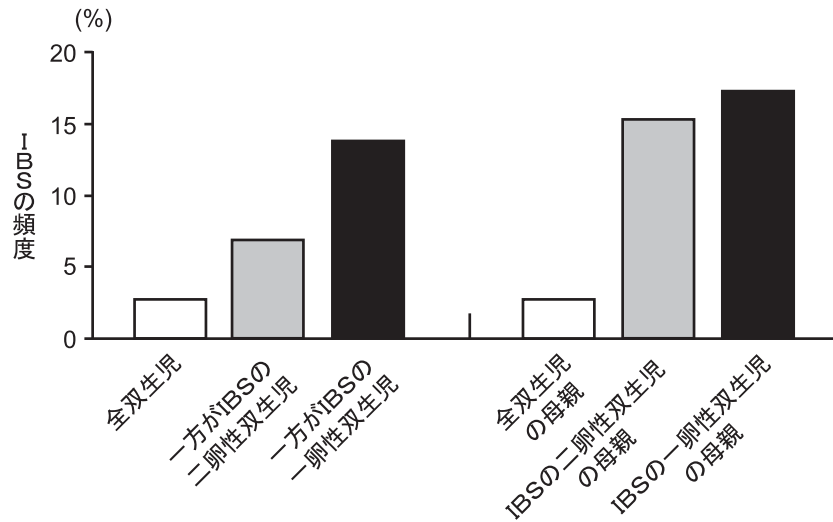


図7 過敏性腸症候群 (IBS) 発症への遺伝および環境因子の関与 (文献 25)

6. おわりに

今後、職場においてはストレスにさらされる環境をいかに改善していくかが課題である。また患者の対応については、より良い医療者—患者関係を構築していくことが重要な課題である。医療者は、機能的消化管障害の概念を認識すると共に、病態や治療法を把握・理解し、プライマリーケアにおいてそれが実践されていくことが望まれる。

この論文は、第62回日本職業・災害医学会学術大会 平成26年11月17日シンポジウム13「ストレスと機能的消化管障害」での講演内容をまとめた論文である。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) 統計情報部：平成19年国民生活基礎調査 患者調査 平成20年。厚生労働省。http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031016
- 2) Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al: Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 130: 1466—1479, 2006.
- 3) Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al: Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 130: 1480—1491, 2006.
- 4) Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al: Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 50: 125—139, 2015.
- 5) Dean BB, Aguilar D, Barghout V, et al: Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. *Am J Manag Care* 11: S17—S26, 2005.
- 6) Nozu T, Kudaira M, Kitamori S, et al: Inadequate health care-seeking behavior of Japanese patients with functional gastrointestinal disorders: a preliminary survey. *J Gastroenterol* 37: 231—232, 2002.
- 7) Fischler B, Tack J, De Gucht V, et al: Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. *Gastroenterology* 124: 903—910, 2003.
- 8) Feinle C, Meier O, Otto B, et al: Role of duodenal lipid and cholecystokinin A receptors in the pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 48: 347—355, 2001.
- 9) Talley NJ, Verlinden M, Jones M: Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? *Am J Gastroenterol* 96: 1422—1428, 2001.
- 10) Tack J, Piessevaux H, Coulie B, et al: Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 115: 1346—1352, 1998.
- 11) Oshima T, Okugawa T, Tomita T, et al: Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 35: 175—182, 2012.
- 12) Oshima T, Miwa H: Treatment of functional dyspepsia: where to go and what to do. *J Gastroenterol* 41: 718—719, 2006.
- 13) Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al: Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 348: g3174, 2014.
- 14) Haug TT, Svebak S, Wilhelmsen I, et al: Psychological factors and somatic symptoms in functional dyspepsia. A comparison with duodenal ulcer and healthy controls. *J Psychosom Res* 38: 281—291, 1994.
- 15) Tack J, Bisschops R, Sarnelli G: Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 127: 1239—1255, 2004.
- 16) Naliboff BD, Munakata J, Fullerton S, et al: Evidence for two distinct perceptual alterations in irritable bowel syndrome. *Gut* 41: 505—512, 1997.
- 17) Kellow JE, Phillips SF, Miller LJ, Zinsmeister AR: Dysmotility of the small intestine in irritable bowel syndrome. *Gut* 29: 1236—1243, 1988.
- 18) Gwee KA, Collins SM, Read NW, et al: Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently ac-

- quired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 52: 523–526, 2003.
- 19) Nobaek S, Johansson ML, Molin G, et al: Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 95: 1231–1238, 2000.
- 20) Fukudo S, Nomura T, Muranaka M, Taguchi F: Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. A preliminary study. *J Clin Gastroenterol* 17: 133–141, 1993.
- 21) Fukudo S, Nomura T, Hongo M: Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 42: 845–849, 1998.
- 22) Geeraerts B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, et al: Influence of experimentally induced anxiety on gastric sensorimotor function in humans. *Gastroenterology* 129: 1437–1444, 2005.
- 23) Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H: Childhood abuse history is associated with the development of dyspepsia: a population-based survey in Japan. *J Gastroenterol* 2014 [Epub ahead of print].
- 24) Oshima T, Nakajima S, Yokoyama T, et al: The G-protein beta3 subunit 825 TT genotype is associated with epigastric pain syndrome-like dyspepsia. *BMC Med Genet* 11: 13, 2010.
- 25) Toyoshima F, Oshima T, Nakajima S, et al: Serotonin transporter gene polymorphism may be associated with functional dyspepsia in a Japanese population. *BMC Med Genet* 12: 88, 2011.
- 26) Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, et al: Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 121: 799–804, 2001.

別刷請求先 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
兵庫医科大学内科学消化管科
大島 忠之

Reprint request:

Tadayuki Oshima
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya, 663-8501, Japan

Stress and Functional Gastrointestinal Disorders

Tadayuki Oshima and Hiroto Miwa

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

The stress responses of the autonomic nervous and endocrine systems are indispensable to maintain life. However, an excessive stress responses disrupt the social lives of patients. Stress-induced diseases include gastrointestinal disorders, depression, eating disorders, cardiovascular diseases and others. Stress-induced functional gastrointestinal disorders (FGIDs) lower the productivity of patients and this represents a considerable social problem.

FGIDs, such as functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS), comprise a group of gastrointestinal disorders that include various combinations of chronic or recurrent gastrointestinal symptoms that cannot be explained by structural or biochemical abnormalities. Although the Japanese insurance system has recognized IBS as a disease for some time, FD has only recently become recognized and a new medicine for its treatment has recently been approved for the first time.

Although the pathophysiology of FGIDs remains unclear, the mechanisms of symptom generation, gastric accommodation, emptying and gastroduodenal hypersensitivity are considered as the main factors. Hereditary factors, *Helicobacter pylori* infection, psychosocial factors, infection, food and acid levels can also be involved in the development of FD. Stress, intestinal bacteria, mucosal inflammation, neurotransmitters, endocrine factors as well as psychological and hereditary factors are involved in the pathophysiology of IBS. The pathophysiology of these diseases must be understood so that effective treatments can be established to eliminate abdominal symptoms. Furthermore, eliminating or reducing environmental stress is important.

(JJOMT, 63: 270–275, 2015)

—Key words—

functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, stress