

20020237

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

高齢者の機能性消化管障害に対する
漢方薬の効果に関する研究

(課題番号：H13- 長寿 - 028)

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

平成 15 (2003) 年 3 月

主任研究者 福土 審

東北大学大学院医学系研究科人間行動学・教授

目 次

I. 総括研究報告書	
高齢者の機能的消化管障害に対する漢方薬の効果に関する研究	
主任研究者 福土 審	1
II. 分担研究報告書	
高齢者の機能的消化管障害と抑うつに関する研究	
分担研究者 鹿野 理子	21
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	29
IV. 研究成果の刊行物・別刷	31
V. 報 道	99

1. 総括研究報告書

高齢者の機能性消化管障害に対する

漢方薬の効果に関する研究

主任研究者 福土 審

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

高齢者の機能性消化管障害に対する漢方薬の効果に関する研究

主任研究者	福土 審	東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野教授
分担研究者	鹿野 理子	東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野助手
研究協力者	金澤 素	東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野助手
	庄司 知隆	東北大学医学部附属病院心療内科助手
	遠藤 由香	東北大学医学部附属病院心療内科助手
	白取 美幸	東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野
	中谷 直樹	東北大学大学院医学系研究科人間行動学分野
	辻 一郎	東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野教授

研究要旨

本研究の目的は、第一に高齢者における機能性消化管障害の実態を把握し、発生因子としてストレス病態としての抑うつがあると仮説づけ、これを検証することである。第二に、わが国ではいまだ完全には確立されていない消化管機能検査法であるバロスタット法を確立することである。第三に、ストレスによる機能性消化管障害の病態をバロスタット法によって抽出し、これを漢方薬で改善させようと仮説づけ、これを検証することである。

方法は仙台市に在住する70歳以上の高齢者1,071名を対象とした。Rome II Modular Questionnaire (RIIMQ)ならびにGeriatric Depression Scale (GDS)により、消化器症状と抑うつを分析した。ついで、柔らかな合成樹脂のバロスタットバッグを消化管に挿入し、バッグの容積(V)、圧力(P)、コンプライアンス(V/P)をコンピュータにより制御するバロスタット法を確立した。さらに、消化管機能に対する六君子湯の効果を健常者9名を対象に検討した。(倫理面への配慮) 本研究は東北大学倫理委員会の審査を受け、承認された。全ての被験者に対して、検査前に十分な説明を口頭および文章で行い、文書でインフォームドコンセントを得た。

結果は一般住民対象に占めるFBDとIBSの割合はそれぞれ37.0%ならびに

9.0%であった。平均 GDS 得点は、健常者 7.9、FBD 10.6、IBS 11.1 であり、FBD 群と IBS 群がいずれも有意な高値を示した($p < 0.001$)。GDS 得点の低得点群の IBS 対健常者のオッズ比(OR)を 1 とした場合、GDS 中等度得点群の IBS 対健常者の OR (95% 信頼区間)は 1.97 (1.16 – 3.30)であり、GDS 高得点群の IBS 対健常者の OR (95% 信頼区間)は 3.35 (1.89 – 5.84)で、有意な OR 増加が認められた($p < 0.001$)。胃知覚閾値圧はストレス後では前に比して有意に閾値圧が低下した。最初に内臓知覚を自覚する時、六君子湯非服用下においては、ストレス後の平均容量がストレス前の平均容量から減少したのに対し、六君子湯服用下ではストレス前後で変化がなく、有意にストレスの悪影響を抑制した。六君子湯服用下と非服用下の両状態ともに、ストレス負荷を契機として、回復期にかけて安静期に比した有意な胃容量増加が見られた。胃伸展刺激を加えた時に生じる不安感の ordinate scale は、六君子湯非服用下ではストレス負荷により上昇したのに対し、六君子湯服用下では低下し、両状態の有意な差が認められた。すなわち、六君子湯は消化管刺激による陰性情動の発現を抑制した。

結論として、下部消化管症状に限定しても、機能性消化管障害の有病率が 46%と極めて高く、抑うつと関連することが判明し、今後の高齢者医療対策において、極めて重要な知見を得た。心理ストレスは、胃壁緊張増加ならびに消化管知覚過敏を招くが、六君子湯はこれらを改善させた。すなわち、漢方薬の人体への投与による消化管機能の直接の改善所見という科学的に妥当な根拠が得られた。高齢者の機能性消化管障害の病態を解明して、それを克服することは、わが国の高齢者医療の福利厚生に繋がるものと考えられる。

A. 研究目的

欧米では消化管機能の基礎的検討と機能性消化管障害の病態研究は極めて重視されている (Drossman, 2000)。機能性消化管障害とは、器質的疾患によらずに、消化器症状が慢性に持続する疾患群であって、その頻度は全人口の 10-15%を占め、罹患者の QOL を著しく障害し、有効な治療手段に乏しく、医療費に与える損害も甚大である。その研究は多岐に渡るが、筋層間神経叢を代表とする消化管壁内神経系の機構 (Gershon, 2000)、5-hydroxytryptamine (serotonin)を中心とする推進運動の制御因子 (Sanger, 1998)、内臓知覚を嚆矢とする脳腸相関 (Fukudo, et al. 1998) が注目されている。一方、主要先進国が急速に高齢化しつ

つあることから、高齢者の機能的消化管障害が増加し、その重要性が認識され始めている。しかし、高齢者の機能的消化管障害の根拠ある克服法は、未だ十分には開発されていない。急速に高齢化しつつあるわが国において、いかに簡便にかつ低いコストで高齢者の生活の質 (QOL) を高め、介護者の負担を軽減させるかは、重要な問題である。これは、高齢者の排泄の問題が特にあてはまる。高齢者の排便コントロールは、中枢神経機能と機能的消化管障害の有無によって左右される。しかし、高齢者の機能的消化管障害が正面から研究されたことはこれまでほとんどなかった。一方、高齢者は、薬物代謝機能が低下しており、長期にわたり安全に服用できる薬剤が必要である。上記を満足する治療法として、漢方薬の科学的研究が急務である。

バロスタット法は、ヒト消化管にポリエチレンバッグを挿入し、コンピュータ制御によって、消化管内圧を自由自在に変化させ、消化管壁緊張・消化管運動・消化管知覚を検出する方法である。漢方薬投与下の人体で自律神経活動とともにそれを反映する微細な消化管運動を見る方法としてバロスタット法の臨床応用のため基礎的検討を行うことは重要である。六君子湯は、高齢者に多い食欲不振、食後腹部膨満、悪心、嘔吐などの上部消化管機能障害に対する二重盲検法で偽薬に勝る改善効果が証明された漢方薬である。

本研究の目的は、第一に高齢者における機能的消化管障害の発生因子としてストレス病態としての抑うつがあると仮説づけ、これを検証することである。第二に、わが国ではいまだ確立されていない消化管機能検査法であるバロスタット法を確立することである。第三に、ストレスによる機能的消化管障害の病態をバロスタット法によって抽出し、これを漢方薬で改善させようと仮説づけ、これを検証することである。これらにより、わが国の高齢者医療の基礎となる知見を得ることを図った。

B. 研究方法

(1) 高齢者における機能的消化管障害の発生要因としての抑うつ

対象は仙台市に在住する 70 歳以上の高齢者 1,179 名である。面談で消化器症状と抑うつを分析する下記質問紙に対する回答を求め、有効回答を得た 1,071 名のみを分析対象とした。男女数は男性 454 名、女性 617 名であった。年齢幅は 70 歳から 96 歳であった。本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得た。面談により、消化器症状と抑うつを分析する下記質問紙に対する回答を

求めた。

・ Rome II Modular Questionnaire (RIIMQ)

Rome II 診断基準に基づいて作成された自己記入式の IBS 診断用質問紙である。英米で既に信頼性と妥当性が確立され、普及している。4 項目の上位質問、11 の下位項目質問から構成される。4 項目の上位質問は Rome II 診断基準から作成されており、上位 4 項目で IBS か否かを診断する。下位 11 項目は Rome II 診断基準による診断支持症状から成り、IBS のサブグループを診断する。

同票をまず英米に留学経験があり、かつ IBS の診断・治療・研究に 15 年以上従事する共同研究者 2 名が翻訳した。ついで、翻訳した和文を、日本に在住し英語を母国語とする研究者が逆翻訳した。この逆翻訳判を RIIMQ の制御者である Rome 委員会に送付し、原版の意味が正しく翻訳されており、RIIMQ 日本語版として正式に承認するという回答を得た。RIIMQ 日本語版の Cronbach α は 0.8 であり、高い信頼性を持つと考えられる。また、臨床診断との一致度ならびに他の質問紙との相関性より、高い妥当性が得られている。

・ Geriatric Depression Scale (GDS)

GDS は高齢者の抑うつ症状を評価するために開発された質問紙である。30 項目から成り、「はい」「いいえ」の 2 段階で評価するものである。

RIIMQ により、IBS の有無を判定した。また、RIIMQ で愁訴があるが IBS と判定しえない例を機能性腸障害(functional bowel disorder: FBD)、RIIMQ で愁訴のない例を健常者と判定した。GDS 得点に基づき、対象を以下のように 3 群に分類した。すなわち、0-9 の低得点群、10-14 の中等度得点群、15-30 の高得点群である。統計は SAS version 8.2 statistical software package (Cary, NC, USA)を用いた。IBS-FBD-健常者の 3 群の GDS 得点を性・年齢を補正した analysis of covariance (ANCOVA) ならびに post hoc Tukey's test で比較した。さらに、GDS 得点の低得点群の IBS 対健常者、FBD 対健常者、IBS 対 FBD のオッズ比(odds ratio: OR)を 1 とした場合の GDS 中等度得点群あるいは高得点群の IBS 対健常者、FBD 対健常者、IBS 対 FBD の OR を性・年齢を補正して算出し、ロジスティック回帰分析を行った。p 値は 0.05 未満の場合有意とした。

(2) 消化管機能検査法としてのバロスタット法の確立

柔らかな合成樹脂のバロスタットバッグを消化管に挿入し、バッグの容積(V)、圧力(P)、コンプライアンス(V/P)をコンピュータにより制御し、観察した。

バロスタットシステムは Synectics visceral stimulator (SVS) とソフトウェア PC-Polygram (Synectics, Stockholm, Sweden) を搭載したコンピュータを組み合わせた。さらに、Distender Series II とソフトウェア Protocol Plus (G&E Electronics, Toronto, Canada) を組み合わせるものも試行した。一定の低圧を加えるため、二つの方法を試行した。一つは、バッグに 10-12mmHg の一定圧を加える方法である。もう一つは、バッグに MDP+2mmHg の一定圧を加える方法である。MDP とは minimal distending pressure のことである。0mmHg から 1-2mmHg ずつ圧力を上げ、消化管容量曲線が呼吸変動を検出し始める最低値を MDP と設定した。消化管内腔に一定低圧の圧容量負荷が加わった状態が平衡状態に達したところから、消化管容量の変動を記録した。

また、消化管知覚を定量的に評価した。圧負荷による知覚測定のため、約 40ml/sec の最大速度でバッグ内に空気を注入した。段階的に刺激圧が上昇した後に、痛覚閾値の付近で圧が上下することで、予測による痛覚変動を起こさずに痛覚閾値を正確に決定する刺激プロトコールを作成した。

(3) ストレスによる胃機能変化に対する漢方薬六君子湯の効果

東北大学構内に掲示して募集し、自発的に応募した者の中で、健康診断、心理的面接の結果、身体的・心理的に健常であった者 9 名を対象とした。対象の内訳は、男性 5 名、女性 4 名であり、年齢は 19 歳から 22 歳まで、平均年齢 20.3 歳であった。本研究は、ヒトを医学研究の対象とした場合のヘルシンキ宣言に沿い、研究の開始にあたっては、東北大学医学部倫理委員会の承認を得た。被験者の参加に際しては、研究の詳細な説明による同意が得られた場合のみ行い、対象者全員から文書による同意を得た。

六君子湯服用時と六君子湯非服用時の胃機能を比較し、かつ、くり返し効果によるバイアスを避けるため、被験者を男女ほぼ均等に、以下の 2 群に割りつけることで、カウンターバランスをとった。第 1 群では、1 回目の胃機能検査後に六君子湯を 2 週間投与し、2 回目の胃機能検査を行った。第 2 群では、初めに六君子湯を 2 週間投与した後に、1 回目の胃機能検査を行い、その後 2 週間薬物を除き、2 回目の胃機能検査を施行した。

六君子湯は、ツムラ六君子湯エキス顆粒剤 (TJ43) を用いた。同薬を 1 回 2.5g 毎食前に 3 回、適量の水とともに被験者に服用させ、1 日の用量を 7.5g とし、2 週間連続投与した。六君子湯服用時の胃機能検査は、最終服用日の翌朝に測

定した。胃機能検査は、当日朝からの絶食状態で行った。

初めに胃の知覚閾値を予備測定した。次いで、5分の休息時間を置き、知覚閾値を2回測定した。2回の知覚閾値測定の間にも5分の休息時間を置いた。その後、15分の休息時間を置き、胃壁緊張測定（狭義のバロスタットモード）を行った。内容は、30分間の安静期の後、ストレスを10分間負荷し、その後30分間の回復期を置いた。その後さらに10分の休息時間を置き、再度知覚閾値を2回、間に5分の休息時間を置いて測定した。知覚閾値測定直後の4回、胃壁緊張測定の安静期中、10分目と20分目の2回、ストレス負荷中1回、回復期中、10分目と20分目の2回の合計9回、ordinate scale を被験者に記入させ、内臓知覚と情動を測定した。

胃壁緊張測定中は、Head Mount Display (HMD)を被験者に装着して映像を見せた。安静期と回復期の映像は、自然豊かな環境映像とした。ストレスは、3次元映像でジェットコースター乗車体感ビデオ映像を見せた。また、検査開始から終了まで、被験者の前胸部にホルター心電計を装着し、心電図を記録導出した。

胃機能検査はバロスタット法により施行した。はじめに、X線透視下において、カテーテルに連結したバロスタット用ポリエチレンバッグを、胃の近位まで経口挿入した。バッグの最大容量は1400mlである。次いで、カテーテル末端をバロスタット本体 Synectics Visceral Stimulator (Synectics Medical) に連結し、バロスタット本体に接続したコンピューターならびにソフトウェア (Polygram for Windows SVS module ; Synectics Medical) を介して胃内バッグに送気し、バッグの圧力ならびに容量を制御した。バッグの圧力と容量はコンピューターのハードディスク内に12Hzの頻度で記録・保存した。

知覚閾値の予備測定においては、バッグ内圧を0mmHgより10秒につき2mmHg ずつ加圧した (stepwise distention)。被験者がはじめて内臓感覚を自覚した時に知覚入力端子の第1ボタン (first sensation)、上腹部不快感を自覚した時に第2ボタン (discomfort)、上腹部痛を自覚した時に第3ボタン (pain) を押させ、被験者の反応をコンピューターのハードディスク内に記録・保存した。

知覚閾値測定においては、バッグ内圧を0mmHgに戻した後、first sensationより2mmHg 少ない値まで加圧し、ここからランダムな順番で、first sensationからpainの間で加圧し、その都度、第1～第3ボタンを押させた (random staircase distention)。知覚が無い時は、0ボタンを押させた。1つの刺激インターバルを

30 秒とした。この測定により、各ボタンを押した知覚閾値圧で知覚を、対応する胃内バッグ容量で反射性の胃運動を捉え得る。即ち、バッグ容量が減少するのは、胃収縮時であり、同様に、バッグ容量が増加するのは、胃弛緩時である。

胃壁緊張測定は、狭義のバロスタットモードで行った。即ち、最初の知覚閾値予備測定 (stepwise distention) の加圧波形から、初めてバッグ容量が 30ml になる圧力を求め、これを minimal distending pressure (MDP) とする。次いで、バッグに $MDP+2\text{mmHg}$ の一定の低い圧力が加わるようにバロスタットをコンピューター制御する。バロスタットモードは、この一定低圧の下の胃内バッグ容量変化を分析することにより、胃壁緊張を測定する。バッグ容量が減少するのは、胃壁緊張上昇時であり、同様に、バッグ容量が増加するのは、胃壁緊張低下時である。胃内バッグ容量が短時間に大きく減少し、復元する波形からは、胃の収縮運動を抽出することができる。本研究においては、既報に従い、1-4 分で出現する基線容量から 10%以上変化した容量波形を phasic volume events (PVE) とし、その数を分析した。

被験者の自覚症状は機能性消化管障害に対する治療の臨床効果を分析する時に、極めて重要視されている尺度である。その評価のため、8 項目 7 段階評価尺度の ordinate scale を用いた。項目は、上腹部痛、上腹部不快感、悪心、上腹部膨満感、満腹感、不安感、眠気、自覚的ストレス感である。評価尺度は 0: 全然無い、1: わずかに、2: 軽く、3: 中くらい、4: かなり、5: ひどく、6: 最高に、とした。

実験により得られたデータは、六君子湯服用時 (以下、TJ43(+)) と六君子湯非服用時 (以下、TJ43(-)) を比較対照するために、ストレス負荷の前後での測定値の統計学的検討を行った。知覚閾値測定においては、first sensation、discomfort、pain におけるストレス前後各 2 回、合計 4 回のバッグ内圧 (mmHg) とバッグ容量 (ml) を解析対象値とした。胃壁緊張測定においては、安静期 30 分、ストレス負荷期 10 分、回復期 30 分それぞれを 10 分毎に区分し、おのおのバッグ容量 (ml)、および PVE 数を求めた。心電図の記録より、上記胃壁緊張測定時における、安静期 30 分、ストレス負荷期 10 分、回復期 30 分の、心拍数、および周波数領域解析値を求めた。Ordinate scale は、各時期の自覚症状評価得点を解析した。上記すべての測定値に関して、六君子湯服用時 (TJ43(+)) と非服用時 (TJ43(-)) を独立変数とし、ストレス負荷前後を従属変数として、反復測定による 2 要因分散分析を行った。統計解析には、SPSS 11.0

J for Windows を用い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学倫理委員会の審査を受け、承認済みである。全ての被験者に対して、検査前に十分な説明を口頭および文章で行い、文書でインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

(1) 高齢者における機能性消化管障害の発生要因としての抑うつ

全対象に占める健常者、FBD、IBS の割合はそれぞれ 54.0 %、37.0 %、ならびに 9.0 %であった (Table 1)。これらの比率に性差は見られなかった。健常者、FBD、IBS の平均(標準偏差)年齢はそれぞれ 75.2 (4.7)、76.0 (4.7)、75.5 (4.4)歳であった。平均(標準偏差)GDS 得点は、健常者 7.9 (5.1)、FBD 10.6 (5.8)、IBS 11.1 (5.7) であり、FBD 群と IBS 群がいずれも有意な高値を示した($p < 0.001$)。FBD 群と IBS 群の GDS 得点には有意差はなかった。

GDS 得点の低得点群の IBS 対健常者の OR を 1 とした場合、GDS 中等度得点群の IBS 対健常者の OR (95% 信頼区間)は 1.97 (1.16 – 3.30)であり、GDS 高得点群の IBS 対健常者の OR (95% 信頼区間)は 3.35 (1.89 – 5.84)で、有意な OR 増加が認められた($p < 0.001$, Table 2)。GDS 得点の低得点群の FBD 対健常者の OR を 1 とした場合、GDS 中等度得点群の FBD 対健常者の OR (95% 信頼区間)は 1.79 (1.31 – 2.46)であり、GDS 高得点群の FBD 対健常者の OR (95% 信頼区間)は 3.03 (95% CI, 2.11 – 4.37)で、有意な OR 増加が認められた($p < 0.001$)。GDS 得点の低得点群の IBS 対 FBD の OR を 1 とした場合、GDS 中等度得点群の IBS 対 FBD の OR (95% 信頼区間)は 1.11 (0.64 – 1.88)であり、GDS 高得点群の IBS 対 FBD の OR (95% 信頼区間)は 1.12 (1.64 – 1.94)で、有意な OR 増加は認められなかった。

対象中 20 名は抗うつ薬を服用していた。上記分析はこれら 20 名を除外しても変化しなかった。また、GDS 得点から対象を 4 分割しても同様の結果が得られた。

(2) 消化管機能検査法としてのバロスタット法の確立

バロスタットポンプとコンピュータはバッグ内圧が 0.25-0.5mmHg 以上増減

した時にこれを感知し、内圧を一定にすることができ、かつ、知覚検査のために約 40ml/sec の最大速度でバッグ内に空気を注入できるシステムでなくてはならないことが判った。消化管内腔に一定低圧の圧容量負荷が加わった状態が平衡状態に達したところから、消化管容量の変動を記録した。

消化管内腔に一定低圧の圧容量負荷が加わった状態の 15-20 分以内には平衡状態に達した。一定低圧の圧容量負荷を維持できない状態や消化管容量曲線が短時間に上昇し続けてバッグの最大容量に達する場合は空気漏れの可能性が大きいことがわかった。ポンプとカテーテルの接続部を確認し、同部に漏れがなければ、大腸内のバッグで空気漏れしている可能性が高いことが判明した。その場合はバッグを抜去し、被験者に排ガスを促し、新しいバッグ・カテーテルに入れ替えれば安全に検査を完遂できることが判明した。大腸容量は、大腸壁が緊張すれば低下し、大腸壁が弛緩すれば上昇した。15 分以上の基礎測定を行い、刺激を負荷すれば大腸容量の変化を観察しえた。また、長時間の大腸壁緊張の変化だけでなく、短時間の収縮を分析しえた。長時間の大腸容量曲線から、短時間に容量が 10%以上変化する波形を phasic volume events (PVE)として抽出することが可能であった。

知覚測定のための刺激方法は、一つの刺激の持続時間は 30-60 秒、刺激間隔の時間は 30-60 秒が望ましいことが判った。

(3) ストレスによる胃機能変化に対する漢方薬六君子湯の効果

・心拍数および心拍変動解析

ストレス負荷期には、TJ43(+)も TJ43(-)もともに、安静期に対して有意に心拍数が上昇した (Fig. 1)。心拍数の上昇は回復期も持続した。心拍数の変化に TJ43(+)と TJ43(-)の有意差は認められなかった。心拍変動周波数領域解析値に関しては、高周波数領域成分 (HF)、低周波数領域成分 (LF) とともに、ストレス負荷前後および、TJ43(+)と TJ43(-)間もともに統計学的有意差は認められなかった。

・胃機能

(1) 胃知覚閾値圧

ストレス前後の比較では、TJ43(+)も TJ43(-)もともに、ストレス後では前に比して有意に閾値圧が低下した(Fig. 2)。しかし、TJ43(+)と TJ43(-)の有意差は認められなかった。

(2) 胃伸展刺激に対する反射性胃容量の変化

First sensation の時に、TJ43(-)においては、ストレス後の平均容量がストレス前の平均容量から減少したのに対し、TJ43(+)ではストレス前後で変化がなく、両状態に有意差が認められた (Fig. 3)。即ち、分散分析の結果、TJ43 服用有無とストレス前後との有意な交互作用が検出された。また、有意な時間の主効果 (ストレス前後) もみられた ($p=0.031$, $F=6.85$) が、TJ43 の主効果はみられなかった。従って、before stress の値は TJ43(+)と(-)間には、統計学的有意差は無かった。discomfort と pain の時には、有意差は認められなかった。

(3) 低圧加圧時 (狭義のバロスタットモード) の胃容量の変化

TJ43(+)と TJ43(-)の両状態ともに、ストレス負荷を契機として、回復期にかけて安静期に比した有意な胃容量増加が見られた (Fig. 4)。一方、ストレス負荷前後における TJ43(+)と TJ43(-)間の有意な差はなかった。

(4) 胃収縮運動の変化

TJ43(+)と TJ43(-)の両状態ともに、安静期に比して、ストレス負荷期及び回復期に PVE 数が有意に増加した。また、原波形で見ると、TJ43(+)の方が TJ43(-)に比して、PVE 数が顕著に減少する例があり、この変化は、9 名中 3 名で顕著であった。しかし、全体を合せると、ストレス負荷前後における PVE 数に TJ43(+)と TJ43(-)間の有意差は認められなかった。

・ Ordinate Scale

Pain の閾値刺激を加えた時に生じる悪心の ordinate scale は、TJ43(+)と TJ43(-)の両状態ともに、ストレス前よりストレス後の方が、有意に上昇した。First sensation および discomfort の閾値刺激を加えた時に生じる眠気の ordinate scale は、TJ43(+)と TJ43(-)の両状態ともに、ストレス前よりストレス後の方が有意に低下した。Pain の閾値刺激を加えた時に生じる上腹部膨満感の ordinate scale は、TJ43(+)の方が TJ43(-)に比べ、ストレスの前後とも、有意な低値を示した。Pain の閾値刺激を加えた時に生じる自覚的ストレス感の ordinate scale は、TJ43(+)の方が TJ43(-)に比べ、ストレス負荷の前後とも有意な低値であった。Discomfort の閾値刺激を加えた時に生じる不安感の ordinate scale は、TJ43(-)ではストレス負荷により上昇したのに対し、TJ43(+)では低下し、両状態の有意な差が認められた (Fig. 5)。分散分析の結果 TJ43 服用有無とストレス前後との有意な交互作用が検出された。上腹部痛、上腹部不快感、満腹感においては、有意な変化も両状態の有意な差もみられなかった。

Table 1. Characteristics of this subjects according to Rome II criteria (Normal, FBD, or IBS)

	Normal	FBD	IBS	ANCOVA† (P value)
No. of Subjects	578	396	97	
Women (%)	57.1	58.3	57.7	
Age, Mean (SD)	75.2 (4.7)	76.0 (4.7)	75.5 (4.4)	
GDS score, Mean (SD)	7.9 (5.1)	10.6 (5.8)*	11.1 (5.7) *	P < 0.001

† Covariates: age (continuous variable) and sex

* p < 0.05 (versus Normal). Post-hoc analysis (Tukey's test)

Table 2. Odds ratios of IBS or FBD according to the GDS scores (low, middle, and high)*

GDS score	0 - 9 (Low)	10 - 14 (Middle)	15 - 30 (High)	P values for testing linear trend
Number				
Normal	392	120	66	
FBD	192	107	97	
IBS	45	27	25	
Unconditional logistic regression model [odds ratio (95% confidence interval)]				
FBD vs Normal				
OR	1.00 (ref)	1.79 (1.31 - 2.46)	3.03 (2.11 - 4.37)	P < 0.001
IBS vs Normal				
OR	1.00 (ref)	1.97 (1.16 - 3.30)	3.35 (1.89 - 5.84)	P < 0.001
IBS vs FBD				
OR	1.00 (ref)	1.11 (0.64 - 1.88)	1.12 (0.64 - 1.94)	P = 0.331

* Odds ratio (OR) has been adjusted for age (continuous variable) and sex. OR denotes odds ratio estimated the middle or high GDS group compared with the low GDS group. P values for testing of linear trends were calculated by the GDS groups as continuous variables. Values in parentheses are 95 percent confidence intervals.

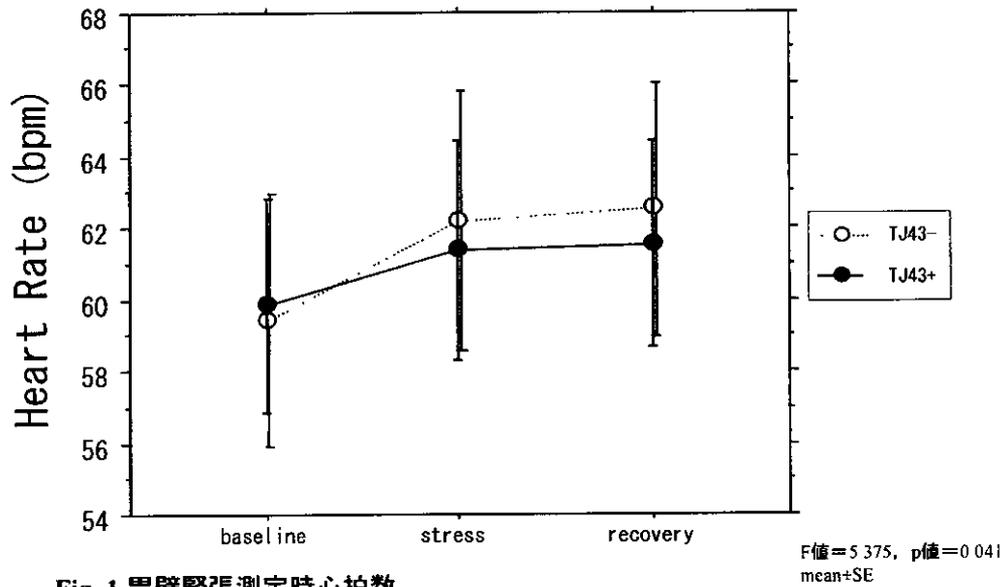


Fig. 1 胃壁緊張測定時心拍数

胃壁緊張測定（狭義のパロスタットモード）中の心拍数変化を表示した。
分散分析の結果、有意な時間の主効果（ストレス前中後）がみられた。

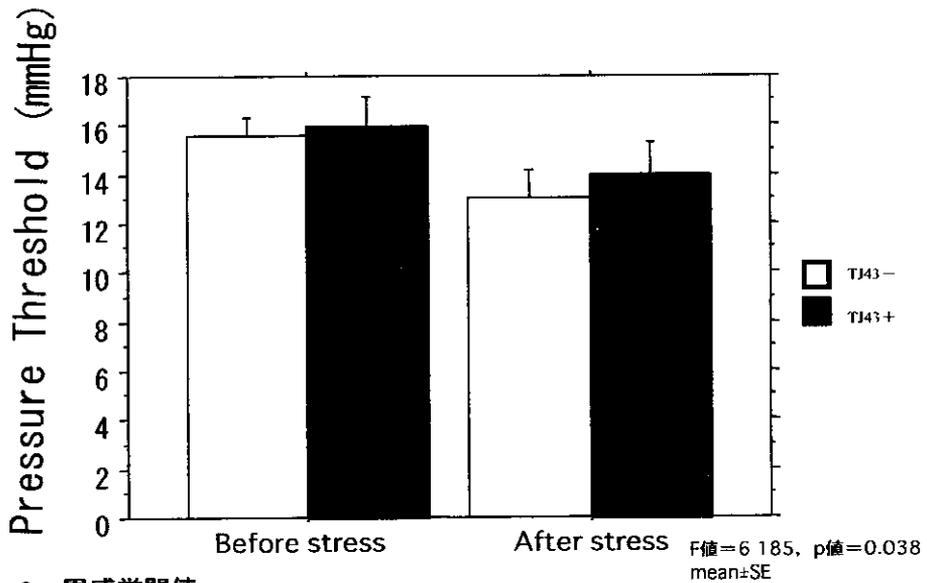


Fig. 2 胃感覚閾値

はじめて内臓感覚を自覚した時点(first sensation)における閾値圧のストレス前後の値を示した。
分散分析の結果、有意な時間の主効果（ストレス前後）がみられた。

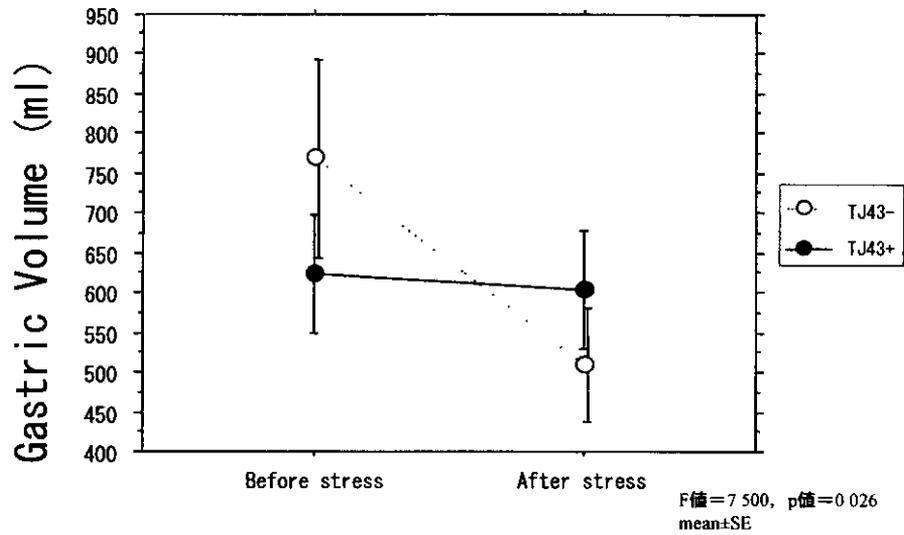


Fig. 3 伸展刺激に対する反射性胃容量変化

胃知覚測定の結果、first sensationにおける胃内バッグ容量のストレス前後の値を示した。分散分析の結果、有意な交互作用（ストレス前後×TJ43+と-）がみられた。

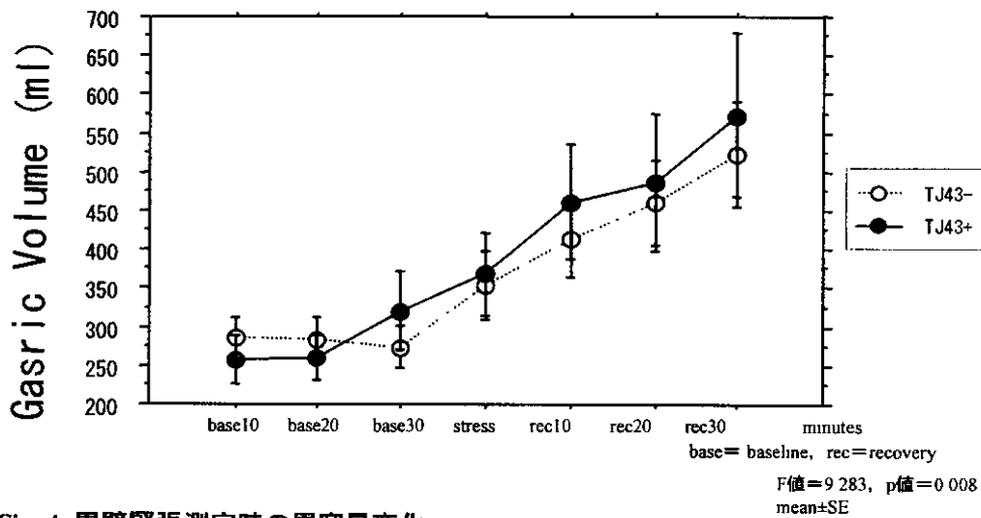
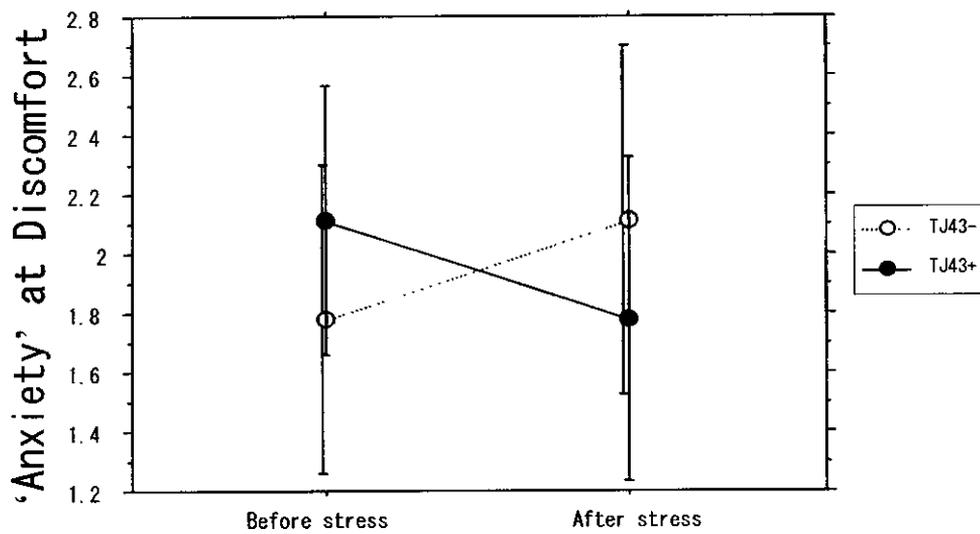


Fig. 4 胃壁緊張測定時の胃容量変化

胃壁緊張測定の結果、安静期各10分毎、ストレス負荷期10分、回復期各10分毎の胃内バッグ容量を示した。分散分析の結果、有意な時間の主効果（ストレス前中後）がみられた。



F値 = 8.000, p値 = 0.022
mean ± SE

Fig. 5 不安感のOrdinate scale

胃知覚測定中、discomfortの閾値圧における不安感のordinate scale得点を示した。
分散分析の結果、有意な交互作用（ストレス前後×TJ43+と-）がみられた。

D. 考察

(1) 高齢者における機能的消化管障害の発生要因としての抑うつ

本研究により、高齢者の IBS および FBD における抑うつレベルの上昇が明らかとなった。これまでの一般住民調査においても、IBS と判定された対象者の抑うつレベルの上昇が報告されている。Whitehead らは、46 例の健常者に比して、26 例の FBD の Hopkins Symptom Checklist による抑うつ尺度が高かったと報告している。また、Drossman らは、84 例の健常者に比して、82 例の IBS の Minnesota Multiphasic Personality Inventory による抑うつ尺度が高かったと報告している。但し、今回の成績は、FBD の抑うつレベルは IBS の抑うつレベルと同等であり、FBD の抑うつレベルが IBS の抑うつレベルより高かった Whitehead らの報告とは異なっている。その相違の原因は対象年齢、対象例数、使用した尺度に求められよう。

本研究では抑うつレベルの上昇とともに、IBS および FBD における OR が増加した。この知見は、うつ病性障害患者もしくは不安障害患者の OR の分析の報告が稀であることから、重要である。Gwee らは急性腸炎患者を追跡調査することにより、その遠隔期に IBS が一定の率で発症することを再確認した。さらに彼等は急性腸炎罹患時の抑うつ尺度が高い個体に IBS が発症したことを示している。IBS においても抑うつにおいても共通する鍵物質が存在する。最近、corticotropin-releasing hormone (CRH)、セロトニン、ヒスタミンの両病態への関与が証明されつつある。共通する鍵物質の同定から IBS と抑うつに関連の機序が解明されよう。

本研究で強調すべき点は、高齢者の機能的消化管障害に焦点をあてた世界初の研究であるということである。全世界で高齢人口が増加している今日、高齢化の速度が世界で最も速いわが国の高齢者のデータは今後の全世界の医療を考慮する上でも貴重である。一方、本研究の限界は、対象が高齢者の中でも面談に来ることのできる比較的健康的な者に限定されていることである。その点では、高齢者の機能的消化管障害における抑うつの影響は過小評価されている可能性がある。

(2) 消化管機能検査法としてのバロスタット法の確立

バロスタット法により、内腔を閉塞する収縮運動のみならず、内腔を閉塞しない収縮運動、消化管壁緊張の変化、特に弛緩反応を検出できた。消化管知覚

を定量的に評価できることから、バロスタット法は特に消化管機能検査法として優れている。消化管壁緊張を測定するためには、一定の低圧を消化管に与える必要がある。MDP+2mmHgの一定圧を加える方法を用いる場合は、加える圧力が被験者によって異なる。また、空気注入速度によって、知覚測定値は異なるため、緩徐にバッグ内に空気を注入したのでは正確な測定はできなかった。大腸内のバッグで空気漏れしている場合は、正確な運動・知覚測定ができないだけでなく、被験者の大腸内腔に空気を送り続けることになり、危険である。以上の諸点が臨床応用の上できわめて重要であることがわかった。

(3) ストレスによる胃機能変化に対する漢方薬六君子湯の効果

本研究の最も重要な所見は、最初の内臓知覚を起こす消化管伸展刺激に対して、非服薬下では、ストレス負荷後に胃容量が減少するのに対し、六君子湯がこの反応を抑制したことである。最初の内臓知覚を起こす消化管伸展刺激とは、通常、ヒトが食物を摂取している時に生ずるような低圧の刺激である。このような低圧刺激に対しては、胃底部・胃体上部を中心とする胃上部は、食物を受容、貯留、消化するための弛緩反応を起こし、これを *adaptive relaxation* あるいは *accommodation* と呼ぶ。従って、ストレス負荷後の胃容量減少は、ストレスによる *accommodation* の障害と解釈できる。このことはまた、最初の内臓知覚を起こす消化管伸展刺激時に限定すれば、仮説の「ストレスによって、胃壁緊張が平常時より上昇する」ことを支持する結果である。六君子湯は、この障害を完全に抑制した。即ち、最初の内臓知覚を起こす消化管伸展刺激時に限定すれば、仮説の「漢方薬の六君子湯は、ストレス誘発性胃壁緊張を改善する」ことを支持する結果である。六君子湯は、*in vitro* の実験系においては、胃の *accommodation* を亢進する作用が証明されていた。本研究の結果と既報の結果を考え合わせると、健常者でも抽出できる六君子湯の主要な効果は、ストレスによる *accommodation* 障害の抑制であることが示唆される。

六君子湯服用の有無に関わらず、安静期よりも、回復期の方がストレス負荷期を境に胃容量は増加した。これまで、ストレスによって胃排出は抑制されるという報告がなされ、この現象に対しては部分的に CRH-R2 受容体を介する CRH の関与が示唆されている。従って、内臓知覚を起こさない程度の低圧を加えて胃壁緊張を測定した場合に限定すれば、仮説の「ストレスによって、胃壁緊張が平常時より上昇する」という部分は否定的であり、寧ろ、胃壁緊張はス

トレスによって平常時より低下することが示唆される。

本研究においては、胃上部の収縮運動は、ストレス負荷期を境として回復期にかけて増加した。胃上部収縮運動、胃壁緊張、胃排出は必ずしも並行して同一の方向に動くとは限らないため、この現象は、ストレスによる胃壁緊張の低下とは矛盾しない。六君子湯を構成する生薬中の生姜は、平滑筋攣縮を抑制し、ラットにおいて、攣縮性胃収縮運動抑制の薬理作用を有する。攣縮性の胃収縮運動が存在すれば、最初の内臓知覚を起こす消化管伸展刺激に対する accommodation 障害も起こりやすいと考えられるため、六君子湯のこの作用は accommodation 障害を改善する方向にあるといえる。

内臓知覚には、刺激をどのレベルで感知するか、という閾値の面と、加えられた刺激をどの程度強く感ずるか、という 2 つの次元が存在する。functional dyspepsia においては、消化管知覚閾値が低下しており、この病理現象を allodynia と呼ぶ。functional dyspepsia においては、健常者が軽度に自覚する消化管刺激に対して、強度に消化管知覚を呈する病理現象が知られ、これを hyperalgesia と呼んでいる。ordinate scale は、この hyperalgesia に属する要因を測定する尺度である。上腹部痛の閾値程度に強い刺激を加えた時に生じる悪心の尺度がストレスにより上昇し、それよりも弱い刺激を加えた時の眠気の尺度がストレスにより低下したことから、ストレスは被験者の覚醒度を上げるとともに、生体を hyperalgesia の方向、functional dyspepsia を起こす方向に動かす作用を持つことがわかる。

一方、六君子湯投与によって、胃伸展刺激に対する上腹部膨満感と自覚的ストレス感が低下し、胃伸展刺激によって惹起され、かつ、ストレスによって増悪した不安も低下した。六君子湯の構成生薬の人参は、抗ストレス作用を持つとの報告がされている。六君子湯はこの hyperalgesia の病理現象についても、生体をより望ましい方向に動かすことが示唆された。本研究から、六君子湯は、胃適応性弛緩反応を増強し、上腹部膨満感を軽減すると考えられた。functional dyspepsia における検討は今後の課題である。

本研究では、3 次元映像の負荷により、心拍数が上昇した。このことは、本研究で用いた 3 次元映像負荷が、消化器の他に、上記循環器系ならびに自律神経系にも十分なストレス効果を及ぼしていたことを示す所見である。また、上昇した心拍数は、回復期も安静期のレベルには低下しなかったことから、ストレス後も交感神経系の賦活が持続していたこと、ならびに、消化管平滑筋トー