

ヌスを低下させる交感神経系の賦活が、回復期に顕著であった胃壁緊張低下に部分的に影響したことが示唆される。

六君子湯の有無とは無関係に、ストレス後ではストレス前に比して胃知覚閾値が低下したことから、胃知覚閾値がストレスにより低下すること、ならびに、六君子湯は胃上部の圧伸展刺激に対する閾値変容作用に乏しいことが示唆される。ストレス負荷によって下部消化管知覚が過敏化することが動物ならびにヒトで報告されており、corticotropin-releasing hormone (CRH) の関与が示唆されている。本研究は既報の結果と同一方向にあるといえる。

六君子湯投与の有無では胃知覚閾値の差がみられなかったのは、六君子湯の胃知覚閾値に対する臨床効果は、胃知覚閾値が病的に低下している functional dyspepsia に限定されるためかもしれない。

六君子湯は、胃上部の低圧伸展刺激状態におけるストレス誘発性胃壁緊張を改善することが示唆された。また、胃上部の伸展刺激に対する上腹部膨満感、自覚的ストレス感、不安を軽減させることで、臨床効果を示している可能性が示唆された。

E. 結論

平成 14 年度厚生労働科学研究費により、以下の成果を得た。

- (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を証明した。
- (2) 消化管機能検査法としてのバロスタット法を確立し、わが国の臨床場面で用いるための基礎的方法論を得た。
- (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を証明した。

以上の成果に基づき、高齢者の機能性消化管障害における消化管機能の客観的評価が可能となり、漢方薬による高齢者の機能性消化管障害の改善効果を検証する基盤が作られた。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。

F. 健康危険情報

本研究に関し、健康危機管理を要する問題は生じていない。

G. 研究発表

- 1) Fukudo S, Kanazawa M, Kano M, Sagami Y, Endo Y, Utsumi A, Nomura T, Hongo

M. Exaggerated motility of the descending colon with repetitive distention of the sigmoid colon in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*, 7 (suppl XIV): 145-150, 2002.

2) Fukudo S, Kotake C, Kanazawa M, Sagami Y, Nomura T, Hongo M. Viscerosensory evoked potentials in irritable bowel syndrome are abnormal. *Psychosom Med* 64: 100, 2002

3) Shoji T, Fukudo S, Shiratori M, Nomura T, Hongo M. Effect of visual stress on gastric perception and fundic tone. *Psychosom Med* 64: 126, 2002.

4) Kanazawa M, Endo M, Yamaguchi K, Itoh M, Fukudo S. Conditioned response of colorectal fine contractions, tone and perception in human: Are colorectal motility and perception in human really conditioned ? *Psychosom Med* 64: 125, 2002.

5) Saito K, Kanazawa M, Fukudo S. Colorectal distention induces hippocampal noradrenaline release in rats: An in vivo microdialysis study. *Brain Res* 947: 146-149, 2002.

6) Wang C-W, Iwaya T, Kumano H, Suzukamo Y, Tobimatsu Y, Fukudo S. Relationship of health status and social support to the life satisfaction of older adults. *Tohoku J Exp Med* 198: 141-149, 2002.

7) Nakaya N, Tsubono Y, Hosokawa T, Nishino Y, Ohkubo T, Hozawa A, Shibuya D, Fukudo S, Fukao A, Tsuji I, Hisamichi S. Personality and the risk of cancer. *J Natl Cancer Inst* 95, in press.

8) Kano M, Fukudo S, Gyoba J, Kamachi M, Tagawa M, Mochizuki H, Itoh M, Hongo M, Yanai K. Specific brain processing of emotion by facial expressions in alexithymia: a H₂¹⁵O-PET study. *Brain*, in press.

- 9) Kano M, Gyoba J, Kamachi M, Mochizuki H, Hongo M, Yanai K. Low doses of alcohol have a selective effect on the recognition of happy facial expressions. *Hum Psychopharmacol* 2003;18(2): 131-9.
- 10) 福土審. 消化器領域でみられる高齢者心身症: 下部消化管を中心として. *Geriatric Medicine (老年医学)* **40**: 1403-1407, 2002.
- 11) 福土審. 過敏性腸症候群. 本邦臨床統計集 (3). *日本臨床* **60**: 179-185, 2002.
- 12) 福土審. 過敏性腸症候群の病態生理からみた脳腸相関. *医学のあゆみ* **201**: 92-98, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録情報

現時点では、知的財産権の出願・登録は特に行っていない。

II. 分担研究報告書

高齢者の機能性消化管障害と抑うつに関する研究

分担研究者 鹿野 理子

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
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 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 中谷 直樹 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野
篠崎 雅江 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

研究要旨

機能的消化管障害は、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る。過敏性腸症候群はその原型となる障害である。過敏性腸症候群ではストレスによる症状の増悪、あるいは精神疾患合併の頻度が高いことが知られている。しかし、高齢者に焦点をあてた過敏性腸症候群の報告はこれまでない。高齢の一般住民においては、IBS が高率に存在し、その罹患率の上昇因子の一つとして抑うつが関与するという仮説を検証した。対象を 70 歳以上の一般高齢者 1,071 名とした。機能的消化管障害の国際的診断治療モジュールである Rome II Modular Questionnaire 日本語版を開発し、これとともに、Geriatric Depression Scale (GDS)により抑うつ症状を評価した。過敏性腸症候群は全体の 9%と高率であった。さらに、過敏性腸症候群の診断に到らない機能的腸障害は全体の 37%であった。平均(標準偏差)GDS 得点は、健常者 7.9 (5.1)、機能的腸障害 10.6 (5.8)、過敏性腸症候群 11.1 (5.7) であり、機能的腸障害と過敏性腸症候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を 1 とした場合、GDS 中等度得点群の IBS 対健常者のオッズ比(95% 信頼区間)は 1.97 (1.16 – 3.30)であり、GDS 高得点群の IBS 対健常者のオッズ比 (95% 信頼区間)は 3.35 (1.89 – 5.84)であり、有意なオッズ比増加が認められた($p < 0.001$)。下部消化管症状に限定しても、機能的消化管障害の有病率は 46%と極めて高率であった。高齢者における過敏性腸症候群と抑うつの関連性が証明された。今後の高齢者医療対策において、極めて重要な知見が得ら

れた。

A. 研究目的

最近、消化器疾患の中で機能性消化管障害 (Functional Gastrointestinal Disorders: FGID) が注目されている。FGID は症状を説明するに足りる器質的異常所見を認めない疾患であり、代表的な障害には過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) がある。IBS をはじめとする FGID では、ストレスによる症状の増悪、あるいは精神疾患合併の頻度が高いことが明らかにされている。このことから、その病態生理を明らかにするためにこれまで様々な消化管機能の評価だけでなく、高次神経機能評価、さらには脳腸の相互関連、すなわち脳腸相関の評価が行われてきた。その結果、IBS の病態に関して内臓知覚異常、消化管運動機能異常、心理的異常などが証明されつつある。しかし、まだ完全には明らかにされていない。

一方、高齢者における FGID の実態は不明であった。高齢者においては、心理的異常の中でも抑うつが多いことが知られている。

本研究の目的は、高齢の一般住民においては、IBS が高率に存在し、その罹患率の上昇因子の一つとして抑うつが関与するという仮説を検証することである。

B. 研究方法

(1) 対象

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。

(2) 方法

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。

(a) 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。

(b) 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。

(3) 分析

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。

C. 研究結果

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($p < 0.001$)。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($p = 0.331$)。

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。

D. 考察

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 と抑うつの関連の機序が解明されよう。

本研究で強調すべき点は、高齢者の機能性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状態の良好な者に限定されていることである。その点では、高齢者の機能性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。

E. 結論

70 歳以上の高齢者に占める IBS の割合は 9.0 %であった。FBD 群と IBS 群の GDS 得点は健常者に比較して高値を示した。GDS 得点が高まるにつれて FBD と IBS の OR も上昇した。高齢者の機能性消化管障害と抑うつの関連が証明されたことにより、高齢者における医療施策を考える上で重要な情報が得られた。

F. 健康危険情報

本研究による健康危険情報はない。

G. 研究発表

・論文(英文)

1) Kano M, Gyoba J, Kamachi M, Mochizuki H, Hongo M, Yanai K. Low doses of alcohol have a selective effect on the recognition of happy facial expressions. *Hum Psychopharmacol* 2003;18(2): 131-9

2) Kano M, Fukudo S, Gyoba J, Kamachi M, Tagawa M, Mochizuki H, Itoh M, Hongo M, Yanai K, Specific brain processing of facial expressions in people with alexithymia:

an H215O-PET study. Brain, in press.

・学会発表(英文)

Kano M, Fukudo S, Gyoba J, Kamachi M, Itoh M, Hongo M, Yanai K: Specific hemisphere lateralization in alexithymia: measurements of brain activity during processing of emotional faces. Human Brain Mapping, Sendai, Japan, 2002

Kano M, Fukudo S, Itoh M, Hongo M, Yanai K, Histamine H1 receptors in patients with depressive disorder: a doxepin-PET study. Society for Neuroscience, Orlando, USA, 2002

Kano M, Fukudo S, Utsumi A, Tamura D, Itoh M, Hongo M, Yanai K, Changes of histamine H1 receptors in patients with depressive disorder assessed by [11C]-doxepin PET study. American Psychosomatic Medicine annual meeting, Phoenix, USA, 2003

H. 知的財産権の出願・登録情報

現時点では、知的財産権の出願・登録は特に行っていない。

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)

Table2. 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.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) Fukudo S, Kanazawa M, Kano M, Sagami Y, Endo Y, Utsumi A, Nomura T, Hongo M. Exaggerated motility of the descending colon with repetitive distention of the sigmoid colon in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*, **7** (suppl XIV): 145-150, 2002.
- 2) Fukudo S, Kotake C, Kanazawa M, Sagami Y, Nomura T, Hongo M. Viscerosensory evoked potentials in irritable bowel syndrome are abnormal. *Psychosom Med* **64**: 100, 2002
- 3) Shoji T, Fukudo S, Shiratori M, Nomura T, Hongo M. Effect of visual stress on gastric perception and fundic tone. *Psychosom Med* **64**: 126, 2002.
- 4) Kanazawa M, Endo M, Yamaguchi K, Itoh M, Fukudo S. Conditioned response of colorectal fine contractions, tone and perception in human: Are colorectal motility and perception in human really conditioned ? *Psychosom Med* **64**: 125, 2002.
- 5) Saito K, Kanazawa M, Fukudo S. Colorectal distention induces hippocampal noradrenaline release in rats: An in vivo microdialysis study. *Brain Res* **947**: 146-149, 2002.
- 6) Wang C-W, Iwaya T, Kumano H, Suzukamo Y, Tobimatsu Y, Fukudo S. Relationship of health status and social support to the life satisfaction of older adults. *Tohoku J Exp Med* **198**: 141-149, 2002.

- 7) Nakaya N, Tsubono Y, Hosokawa T, Nishino Y, Ohkubo T, Hozawa A, Shibuya D, Fukudo S, Fukao A, Tsuji I, Hisamichi S. Personality and the risk of cancer. *J Natl Cancer Inst* **95**, in press.
- 8) Kano M, Fukudo S, Gyoba J, Kamachi M, Tagawa M, Mochizuki H, Itoh M, Hongo M, Yanai K. Specific brain processing of emotion by facial expressions in alexithymia: a H₂¹⁵O-PET study. *Brain*, in press.
- 9) Kano M, Gyoba J, Kamachi M, Mochizuki H, Hongo M, Yanai K. Low doses of alcohol have a selective effect on the recognition of happy facial expressions. *Hum Psychopharmacol* 2003;18(2): 131-9
- 10) 福土審. 消化器領域でみられる高齢者心身症: 下部消化管を中心として. *Geriatric Medicine (老年医学)* **40**: 1403-1407, 2002.
- 11) 福土審. 過敏性腸症候群. 本邦臨床統計集 (3). *日本臨床* **60**: 179-185, 2002.
- 12) 福土審. 過敏性腸症候群の病態生理からみた脳腸相関. *医学のあゆみ* **201**: 92-98, 2002.

20020237

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.29-P.30の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。