

■図3 内臓刺激時の脳画像 (PET)

下行結腸を40mmHgで刺激したときの $H_2^{15}O$ 静注による局所脳血流。視床、島、前帯状回、前頭前野、小脳の活性化。  
Hamaguchi T, et al: Neurogastroenterol Motil (2004) 16: 299-309より転載。

連するペプチドである。ストレスやCRH投与は消化管知覚閾値を低下させる。さらに消化管腔を刺激すると延髄の孤束核で転写因子c-fosの遺伝子発現が起こり、様々な神経伝達物質の合成酵素の脳内遺伝子発現の引き金となる。ヒトにおいて、CRH負荷により下垂体からACTH (adrenocorticotrophic hormone) が放出されると同時に大腸運動が惹起される<sup>11)</sup>。IBSにおいてはCRH負荷時のACTH放出と大腸運動のいずれにおいても過大な反応が生ずる<sup>11)</sup>。これとは逆に、IBSに対するCRH拮抗薬の投与は、ストレスによる大腸運動亢進と消化器症状発現の双方を抑制する<sup>12)</sup>。IBSでは脳波パワースペクトラ (power spectra) ならびにtopogram (二次元画像表示) において $\beta$ -power増強、 $\alpha$ -power減衰が見られるが<sup>8)</sup>、CRH拮抗薬の投与はこの病態も緩和する<sup>13)</sup>。CRHは $R_1$ 受容体を介して下部消化管運動を亢進させ、内臓知覚閾値を下げ、不安を招く<sup>14)</sup>。 $R_1$ 受容体刺激は炎症も増悪させる<sup>15)</sup>。一方、 $R_2$ 受容体の刺激は胃排出を遅延させるほか、多くの作用が $R_1$ 受容体と逆方向にある (図5)<sup>15)</sup>、<sup>16)</sup>。

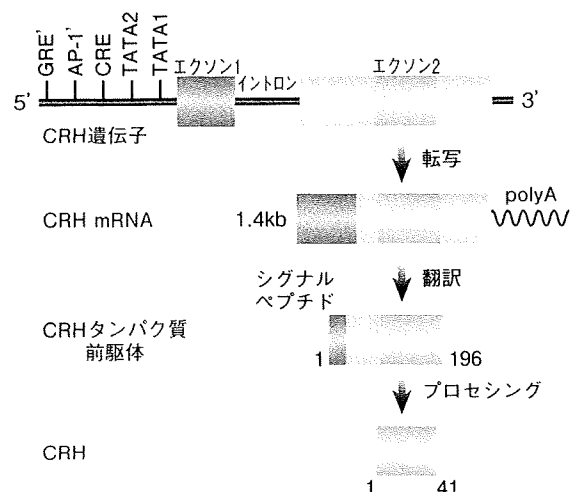
以上から、CRHはIBSの脳と消化管の双方の病態に重要な働きをしている可能性が高い。

## V 粘膜炎症とIBS

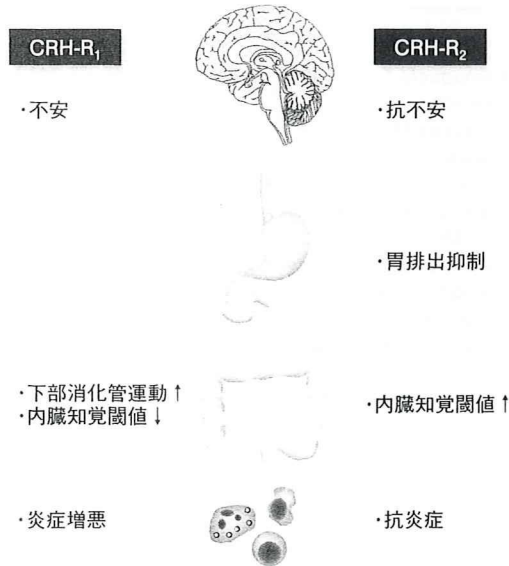
IBSの消化管運動・知覚異常の源流は粘膜炎症ではないかと示唆されている<sup>16)</sup>。IBSの発症をprospectiveに検討

すると、急性腸炎の患者群において、炎症がすべて消退した後にIBSが一定の割合で発症する (post-infectious IBS)<sup>2)</sup>。IBSが発症した患者群とIBSが発症しない患者群を分ける最も大きな相違点は、急性腸炎罹患時点の心理的異常 (抑うつ、不安、身体化) である。炎症性腸疾患のモデル動物でTNBS (trinitrobenzene sulfonic acid) 腸炎を作り、それを回復させる。さらに、腸炎のある時期にラットにストレスを負荷した群を作る。そのうえで、筋層間神経叢の抑制性ニューロンの神経伝達物質であるノルアドレナリンの放出量を測定する。ノルアドレナリン放出量は、粘膜炎症とストレスが同時に加わったときに限って低下する。すなわち粘膜炎症があり、しかもストレスが負荷されると筋層間神経叢の機能が変化し、それが記憶される。この機序そのもの、あるいは類似の現象がIBSの根本にあるのではないかと示唆されている。

一方、どのような免疫担当細胞が筋層間神経叢の記憶の変化に関与するのかという問題がある。ヘマトキシリン-エオジン染色で正常に見えるIBS患者の大腸粘膜では上皮内リンパ球が1.8倍、 $CD3^+$ 細胞が2倍、 $CD25^+$ 細胞が6.5倍に増加し、免疫賦活状態にある<sup>2)</sup>。さらに、IBS患者の終末回腸から生検したところ、健常者に比べて肥満細胞の数が増加していたという成績がある<sup>2)</sup>。CRHやストレスは消化管運動・知覚に影響するが、それだけでなく、イオン輸送能や粘膜透過性も変化させる。これらの反応はCRH投与によって2倍以上に増加するが、CRH拮抗薬によって遮断すると、この反応も抑制される。ところがCRHを加えて肥満細胞安定化薬を投与すると、これもCRH拮抗薬と同様に反応を抑えることができる。このことから、CRHの粘膜透過



■図4 CRH遺伝子と転写翻訳プロセス



■図5 CRH-R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>の脳腸に対する作用  
Fukudo S, et al: Gut (2006) 55: 146-148, Fukudo S: J Gastroenterol (2007) 42: 48-51より改変。

性亢進効果が肥満細胞を介するのではないかということ、ならびにその機構とIBSの病態の関連が注目される。

## VI IBSの発症における遺伝と環境の関与

IBSは単一遺伝子の変異による疾患であるとは考えにくく、遺伝要因と環境要因を探る双生児研究がなされている<sup>2)</sup>。双生児686組の分析では、33組(4.8%)が機能的腸障害であり、56.9%が遺伝要因、43.1%が環境要因と算定された。双生児6,060組の分析では、IBSの一致率は、二卵性で8.4%であるのに対し、一卵性では17.2%であり、遺伝性が証明された。同時に、二卵性双生児の片方がIBSである場合に他方がIBSである罹患率は6.7%であったのに対し、二卵性双生児の片方がIBSである場合に母親がIBSである罹患率は15.2%であったことから、母親の疾病行動の学習効果が示唆されている。また、IBS患者の家族歴を調査した報告では、高率に抑うつあるいは不安性障害の家族内集積があることが明らかにされている。IBSはパニック障害、性的虐待に代表される心的外傷後ストレス障害と高率に合併する<sup>2)</sup>。IBSとストレス感受性の高さに共通する遺伝子多型・環境の両要因の検討が進行しており、セロトニントランスポーター<sup>17)</sup>、IL-10遺伝子などが鋭意分析されている<sup>2)</sup>。

IBSは性差医学に関しても示唆に富む疾患である<sup>5)</sup>。妊娠可能年齢の女性IBS患者では、月経の前に消化器症状が

増悪する。これは生物学的性差である。一方、心理社会的(gender)差を反映する可能性があるものに、疾患頻度がある。欧米でのIBSの女性患者対男性患者の比率は2~2.5:1で女性が高い。しかし、欧米一般人口では2:1未満となり、差が減少する。また、我が国をはじめとする東洋諸国では男女差は欧米に比較して弱い。

## VII 機能的消化管障害の創薬と新たな治療法

IBSに対しては、トリメブチン、ポリカルボフィル、ロペラミド、その他の消化管に対する薬物で調整を行い、これらが奏功しないときには抗うつ薬を中心に向精神薬の使用を考慮するのが標準的な治療法である。機能的ディスペプシアに対しては、モサプリド、イトプリド、酸分泌抑制薬などを用いることが多い。機能的消化管障害に対する新たな薬物療法の開発も進んでいる<sup>2)</sup>。CRH拮抗薬をはじめ、下痢型IBSに対する5-HT<sub>3</sub>拮抗薬(米国アロセトロン、我が国のラモセトロン)、便秘型IBSに対する5-HT<sub>4</sub>刺激薬(米国のテガセロド)、機能的便秘に対するCl<sup>-</sup>チャネル賦活薬(米国のルビプロストン)などの創薬が活性化している。

薬物療法が奏効しない難治性のIBS患者に対しては、心理療法の有効性が科学的に立証されており、催眠療法と認知行動療法がその代表である<sup>2)</sup>。また、我が国で開発された絶食療法はIBSの脳腸相関の再調整に有益である。

## おわりに

現代は、疾患を物質レベルで追求し、科学的根拠を蓄積する医療、ならびに、患者の心理を重視し、医師-患者の関係性を重視する個体差重視の医療、これらの双方を同時に追求できるエキサイティングな時代である。患者に対する心理的な配慮は、患者に快さをもたらすから価値があるだけでなく、心身のネットワークを介した治療効果をもたらす可能性があるために価値があるのであり、IBSはそのモデル疾患であると言える。機能的消化管障害には多くの疾患があるが、説明が進んでいるのはIBSをはじめとした一部の疾患だけであり、それも不十分である。これらの疾患群全体に対する社会的認識と研究の向上が望まれる。

### PROFILE 福土 審

■ 東北大学大学院医学系研究科 行動医学分野  
■ E-mail: sfukudo@mail.tains.tohoku.ac.jp

1983年東北大学医学部医学科卒業。専門は心身医学、医学博士。米国デューク大学などを経て、1999年より現所属。教授。

## 文献

- 1) Engel GL: Science (1977) 196: 129-136
- 2) Drossman DA, et al: Whitehead WE, Rome III, The Functional Gastrointestinal Disorders Third Edition (Degnon Associates, McLean): 2006
- 3) 阪 彩香, 伊神正貴, 桑原輝隆: 文部科学省科学技術政策研究所 NISTEP REPORT No.110サイエスマップ2006
- 4) Drossman DA: Gastroenterology (2006) 130: 1377-1390
- 5) Chang L, et al: Gastroenterology (2006) 130: 1435-1446
- 6) Irvine EJ, et al: Gastroenterology (2006) 130: 1538-1551
- 7) Longstreth GF, et al: Gastroenterology (2006) 130: 1480-1491
- 8) Fukudo S, et al: J Clin Gastroenterol (1993) 17: 133-141
- 9) Hamaguchi T, et al: Neurogastroenterol Motil (2004) 16: 299-309
- 10) Kanazawa M, et al: JAMA (2001) 286: 1974-1975
- 11) Fukudo S, et al: Gut (1998) 42: 845-849
- 12) Sagami Y, et al: Gut (2004) 53: 958-964
- 13) Tayama J, et al: Neurogastroenterol Motil (2007) 19: 471-483
- 14) Saito K, et al: Gastroenterology (2005) 129: 1533-1543
- 15) Fukudo S, et al: Gut (2006) 55: 146-148
- 16) Fukudo S: J Gastroenterol (2007) 42: 48-51
- 17) Mizuno T, et al: J Psychosom Res (2006) 60: 91-97

あの超人気シリーズに、待望の姉妹編登場 !!

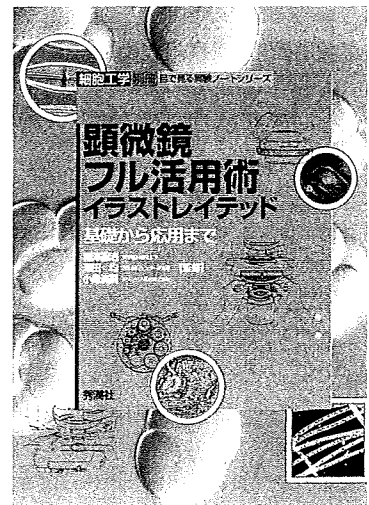
# 顕微鏡 フル活用術

## イラストレイテッド


### 基礎から応用まで

監修：稲澤謙治  
津田 均  
小島清嗣

国際判 ◆ 224ページ  
図版・写真 ◆ 約350点  
定価 ◆ 3,675円 (5%税込)



第1部 顕微鏡が使えるようになるまで / 第2部 様々な対象を観察・記録する /  
第3部 作例集 / 第4部 付録

 秀潤社

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3-5-1 興和一橋ビル別館3階  
TEL: 03-5281-0552 (営業部) FAX: 03-5281-0550  
E-mail: info@shujunsha.co.jp URL: <http://www.shujunsha.co.jp/>

# ROME III

[日本語版]

## The Functional Gastrointestinal Disorders

## 機能性消化管障害

THIRD EDITION

福土 審，本郷道夫，松枝 啓 監訳

協和企画

— 301 —

## Rome Ⅲ [日本語版]

---

発行日 2008年10月1日 第1刷発行

監訳 福土 審、本郷道夫、松枝 啓

発行 株式会社 協和企画

〒105-0004 東京都港区新橋2-20-15 (新橋駅前ビル1号館)

Tel. 03-3575-0244 (販売)

03-3571-3134 (編集)

印刷 株式会社 恒陽社

---

©2008 株式会社 協和企画

〈無断転載を禁ず〉

ISBN978-4-87794-108-6 C3047 ¥4572E

定価：4,800円 (本体4,572円+税)

## 遺伝子異常は消化管機能異常と どうかかわるのか

福土 審\*

### KEY WORDS

脳腸相関, 過敏性腸症候群 (IBS), 遺伝, 遺伝子, セロトニントランスポーター

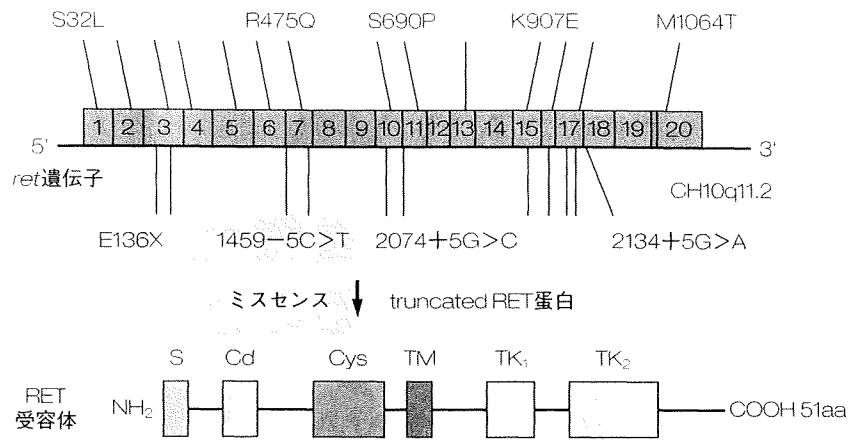
### SUMMARY

消化管には壁内神経叢が存在し, 平滑筋機能を制御している. このため, 消化管機能異常の原因遺伝子の検索には, すでに数多くの原因遺伝子が同定されている神経変性疾患やヒルシュスブルング病 (Hirschsprung's disease) がそのモデルとなる. また, mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)の原因遺伝子がいくつか発見されている. 機能性消化管障害では, 過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome : IBS) に関する遺伝子がいくつか報告されているが, 決定的な遺伝子とはいまだいいがたい現状にある. しかし, 報告のなかには, サイトカインや神経伝達物質に関連した遺伝子があり, 病態生理との関連を強く示唆するため, 注目に値する.

### はじめに: 遺伝子異常と消化管機能異常のモデル疾患は何か

神経変性疾患研究には早くから分子生物学が強力に導入され, 神経変性疾患の原因遺伝子が数多く発見されている<sup>1)</sup>. たとえば, パーキンソン病患者においては, 第4染色体長腕の $\alpha$ シヌクレイン遺伝子異常が見出され,  $\alpha$ シヌクレイン蛋白の神経細胞内蓄積がLewy小体形成に関与している一群が判明している. 遺伝子異常の解明に伴って, 遺伝子配列から異常な原因蛋白のアミノ酸配列が推定できる. このアミノ酸配列から原因蛋白に対する抗体を作成し, 組織を免疫組織化学的に染色して, 原因蛋白の局在を検討することが可能である. さらには, 原因蛋白の正常遺伝子のノックアウトマウスや, 原因蛋白の異常遺伝子を組み込んで変異蛋白を過剰発現させるトランスジェニックマウスを作成し, 神経変性疾患が生じるか否かの検討が進んでいる. 筋萎縮性側索硬化症のsuperoxide dismutase (SOD) 遺伝子などはこのような方法により病因解明が進んでいる. ハンチントン舞踏病のハンチンチン遺伝子, 脊髄小脳変性症 (spinocerebel-

\* Fukudo Shin/東北大学大学院医学系研究科行動医学



**図① ヒルシュスプルング病の遺伝子異常**  
 連鎖研究より、*ret* 遺伝子、エンドセリン B 受容体遺伝子、エンドセリン 3 遺伝子異常が発見され、これらの遺伝子が神経堤の頭側から尾側への形成に関与することが判明している。

(Lyonnet S *et al.* 1996<sup>3)</sup>より引用)

lar ataxia type 1 : SCA1) のアタキシン 1 遺伝子は、CAG 3 塩基くり返し配列の増大を示し、CAG リpeat 病 (あるいはその産物、ポリグルタミン病) と判明し、従来の疾患概念が大きく変化した。

同じ方法が消化管機能異常を呈する疾患に応用できる。かつては、神経・精神疾患に続発する便秘の原因は、摂食量減少や排便行動異常によるとされていた。しかし、現在は神経・精神疾患の病態生理と直接あるいは間接に関連した機序を重視して研究を進めるべきであろう。

### パーキンソン病は消化管機能異常を呈する

便秘を呈するパーキンソン病を対象とし、原因不明の重症便秘と結腸癌患者の健常大腸部分を対照とした検討で、パーキンソン病の筋層間神経叢において 82% の患者にドーパミン作動神経の脱失が認められている<sup>2)</sup>。パーキンソン病では筋層のドーパミン濃度も低下しており、正常の筋層間神経叢にはみられない Lewy 小体が多数認められる。パーキンソン病の脳においては、黒質のドーパミン作動神経の脱失と均質な細胞内封入体である Lewy 小体が特徴的病理所見である。したがって、パーキンソン病では脳腸の両神経共通の病理所見が存在する。その源流の一部は上記の遺伝子異常である。

### ヒルシュスプルング病の遺伝子異常は早くから発見された

神経疾患との合併から、消化管支配神経の異常の原因が解き明かされている。ヒルシュスプルング病 (Hirschsprung's disease) は下部消化管の粘膜下神経叢ならびに筋層間神経叢の神経節細胞欠如により、肛門につづく遠位腸管の除神経の狭小化と近位腸管の拡張を呈する先天性巨大結腸症である。ヒルシュスプルング病は、遺伝性を示す多発性内分泌腫瘍 2 型ならびに難聴・皮膚色素異常を呈するワルデンブルグ症候群 (Waardenburg syndrome) と高率に合併する。連鎖研究より、*ret* 遺伝子、エンドセリン B 受容体遺伝子、エンドセリン 3 遺伝子異常が発見され、これらの遺伝子が神経堤の頭側から尾側への形成に関与することが判明している (図①)<sup>3)</sup>。

### CIIP および類縁疾患の原因遺伝子が検討されている

慢性偽性腸閉塞 (chronic intestinal pseudo-obstruction : CIIP) は、小腸・大腸運動障害の最も重症の病型である。病変の主座が小腸にある場合と大腸にある場合がある。いずれも進行・重症化すると消化管壁運動が極度に低下し、巨大十二指腸や巨大結腸を呈する。症状とし

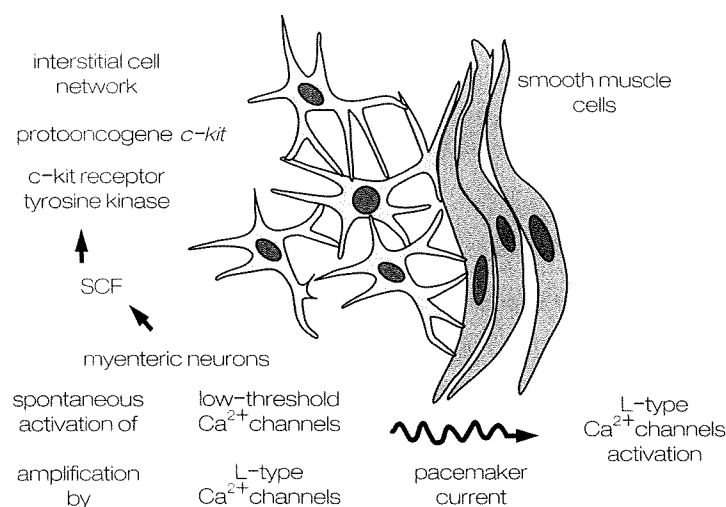


図2 CIIP と ICC

*c-kit* は、消化管ペースメーカー細胞である ICC に発現する遺伝子である。c-kit 受容体はチロシンキナーゼであり、筋層間神経叢から分泌される蛋白 SCF により刺激され、ICC の分化に関与している。

(Sanders KM, 1996<sup>51</sup>, Young HM *et al.* 1998<sup>61</sup>より引用)

ては便秘のほか腹部膨満、腹部膨隆、腹痛、悪心・嘔吐を示す。また、腸管内容物の停滞により細菌の異常増殖 (bacterial overgrowth) が生じ、有機酸や *Clostridium difficile* toxin などの細菌毒素の産生により、下痢を呈することも多い。腹部 X 線単純写真にて小腸・大腸のガス貯留、鏡面像を、computed tomography (CT) にて拡張した小腸・大腸を認める。重症になると、小腸・大腸の拡張とともに収縮運動がほとんど消失する。CIP は神経-筋の障害部位からは内臓ニューロパシー (visceral neuropathy) と内臓ミオパシー (visceral myopathy) に分類される。神経・精神疾患や筋疾患に続発せず、原因不明のものを慢性特発性偽性腸閉塞 (chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction : CIIP) とよぶ。小腸内圧ではフェーズ III の変形や発生頻度の減少、2 分以上持続する 20 mmHg 以上で 10~12 cpm の非伝播性バースト活動の出現、全般性に運動が生じている時期の部分的低運動ないし無運動、食後期運動への転換不全などが認められる。

CIIP とその類縁疾患の原因が鋭意追求されており、免疫異常による抗消化管神経系 (enteric nervous system : ENS) 抗体による ENS の神経細胞死などの報告がなされている<sup>4)</sup>。*c-kit* は、カハール介在細胞 (intersti-

tial cells of Cajal : ICC) に発現する遺伝子である。*c-kit* 受容体はチロシンキナーゼであり、ENS から分泌される蛋白 stem cell factor (SCF) により刺激され、ICC の分化に関与している (図2)<sup>5)6)</sup>。*c-kit* 陽性細胞の減少により、ICC と ENS の機能的共役が障害され、巨大結腸や重症便秘となる症例が存在する<sup>7)</sup>。遺伝子異常がより明らかにされているのが、ミトコンドリア脳筋症と関連した CIP である mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) である。第 22 染色体 q13.32-qter に存在する thymidine phosphorylase 遺伝子変異により、同酵素活性が 5% 未満に減少することが病因となる<sup>8)</sup>。また、ミトコンドリア tRNA<sup>Val</sup> (MTTV) 遺伝子変異をもつ症例も発見されている<sup>9)</sup>。

## IBS の遺伝子・環境相関が検討されている

機能的消化管障害 (functional gastrointestinal disorders) は、疾病の理解に生物学的要因だけでなく、心理社会的要因の関与も分析し、総合的に疾病を把握する試みである生物心理社会モデルがその威力を発揮する代表的な疾患群である<sup>10)</sup>。その概念形成の源流となったのが過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome : IBS) である<sup>10)</sup>。



IBSにおいては、生物学的要因の代表が遺伝子、心理社会的要因の代表が環境である。あらゆる疾患が遺伝子を検討する対象になりうる。外傷であっても、創傷の治療には個人差がある。個人差の源流の重要な一因子は遺伝子であり、もう一つは個体に加えられた環境からの刺激とその記憶である。

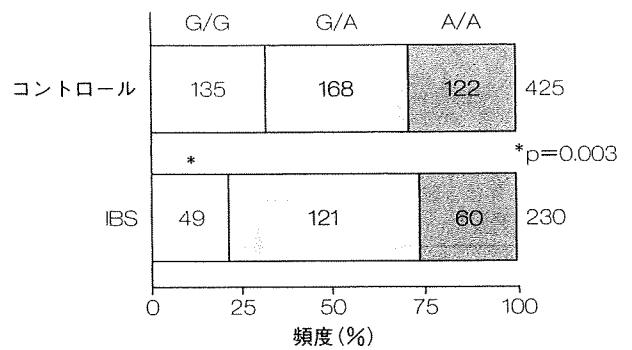
IBSは単一遺伝子の変異による疾患であるとは考えにくく、遺伝要因と環境要因を探る双生児研究がなされている。双生児686組の分析<sup>11)</sup>では、33組(4.8%)が機能的腸障害であり、56.9%が遺伝要因、43.1%が環境要因と算定された。

ワシントン大学のLevyら<sup>12)</sup>は双生児6,060組を分析した。IBSの一致率は、二卵性で8.4%と低いのに対し、一卵性では17.2%と高く、遺伝性が証明された。なぜこれで遺伝性が証明されたかといえ、一卵性双生児は同じ遺伝子をもつ個体同士である。二卵性双生児の遺伝子は普通の兄弟姉妹同士と変わらない。同じ遺伝子をもつ個体同士のほうが異なる遺伝子をもつ個体同士よりもIBSの一致率が高いということは、IBSを一致して双子に発生させる遺伝子がある、ということである。同時に、二卵性双生児の片方がIBSである場合に、他方がIBSである罹患率は6.7%であった。これに対し、二卵性双生児の片方がIBSである場合に、母親がIBSである罹患率は15.2%であった。ここから、母親のIBSの疾病行動を、子が学習し、IBSになっていくという学習効果も示唆されている。

IBS患者の家族歴を調査した報告もある。IBSでは、高率に抑うつあるいは不安性障害の家族内集積があることが明らかにされている<sup>10)</sup>。IBSはパニック障害、性的虐待に代表される外傷後ストレス障害と高率に合併するため、IBSとストレス感受性の高さに共通する遺伝子多型・環境の両要因の検討が進行している。

## IBS に関与する遺伝子

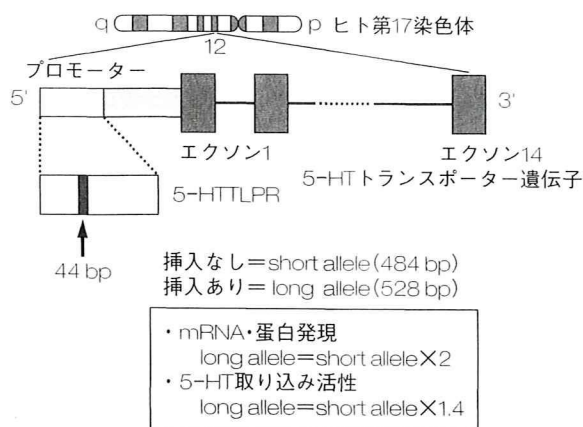
IBSに関与する遺伝子がいくつか報告されているが、決定的な遺伝子とはいまだいいがたい現状にある。しかし、報告のなかには、病態生理との関連を強く示唆するものがあり、注目に値する。Interleukin-10 (IL10) (-



図③ IBSのIL10(-1082)遺伝子多型  
IL10(-1082)遺伝子には、G/G、G/A、A/Aの3種類の多型があり、IBSではG/Gの頻度が少ない。  
(Gonsalkorale WM *et al.*, 2003<sup>13)</sup>より引用)

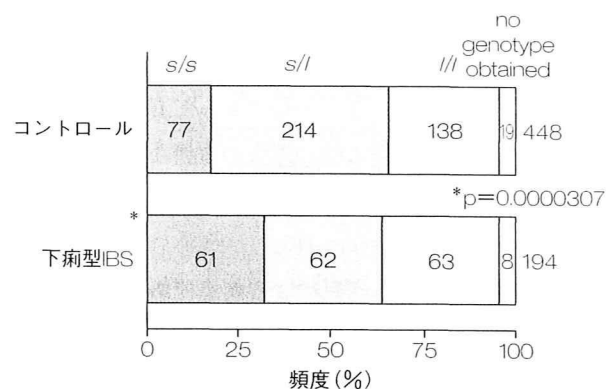
1082) 遺伝子には、G/G、G/A、A/Aの3種類の多型があり、IBSではG/Gの頻度が少ない(図③)<sup>13)</sup>。G/GではIL-10産生量が多いことがわかっている。IL-10は抗炎症性サイトカインであり、IBSで認められる微小炎症と関連する可能性がある。

セロトントランスポーター遺伝子多型も重要と考えられる。セロトントランスポーターは、脳と腸の神経細胞のシナプス間隙のセロトニン量を左右する。その遺伝子型のうち、s/s型はセロトントランスポーター発現量が少なくセロトニン再取り込み作用が弱いため、シナプス間隙のセロトニン量が多くなる。これに対し、l/l型はセロトントランスポーター発現量が多く、セロトニン再取り込み作用が強いため、シナプス間隙のセロトニン量が少なくなる(図④)<sup>14)</sup>。下痢型IBSでは、シナプス間隙のセロトニン量が多くなるs/s型の頻度が高いとする報告がある(図⑤)<sup>15)</sup>。5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬 alosetron の大腸運動抑制効果は、l/s型よりもl/l型のほうが強いとされている<sup>16)</sup>。われわれは、IBS患者を含む患者群について、セロトントランスポーター遺伝子多型を分析した<sup>17)</sup>。男性では、セロトントランスポーター蛋白発現量が少ないs/s型が不安をもちやすいことを見出した。この所見は、大腸伸展刺激時の脳画像をpositron emission tomography (PET)で分析した研究で確認された<sup>18)</sup>。s/s型の個体のほうが、ほかの多型よりも前帯状回の賦活度が大きい(図⑥)<sup>18)</sup>。このことは、s/s型の個体のほうが抗うつ薬に抵抗性であることや、幼少時



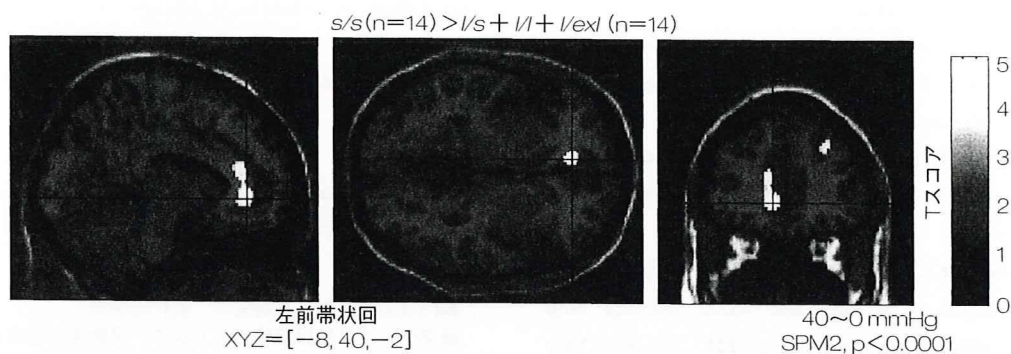
**図4** セロトントランスポーター遺伝子多型  
セロトントランスポーター遺伝子上流の調節領域に、おもに44塩基対の挿入があるもの(*l*)とないもの(*s*)がある。

(Lesch KP *et al.*, 1996<sup>11)</sup>より引用)



**図5** 下痢型IBSのセロトントランスポーター遺伝子多型  
セロトントランスポーター遺伝子には、*s/s*型、*s/l*型、*l/l*型の3種類の多型があり、IBSでは*s/s*型の頻度が多い。

(Yeo A *et al.*, 2004<sup>15)</sup>より引用)



**図6** セロトントランスポーター遺伝子多型が左右する内臓刺激時の中枢反応  
大腸伸展刺激時の脳画像をPETで分析した。*s/s*型の個体のほうがほかの多型よりも前帯状回の賦活性が大きい。

(Fukudo S *et al.*, 2009<sup>18)</sup>より引用)

らの環境ストレスによって感情障害に罹患しやすいことが説明できる所見であるとともに、IBS患者におけるテラーメイド医療につながる所見であると考えられる。

## おわりに

消化管機能異常には多くの疾患がある。しかし、遺伝子の分析が進んでいるのは一部の疾患だけであり、それも不十分である。わが国におけるこれらの疾患群の認識と研究の向上が望まれる。さらに精緻な遺伝子の分析が今後重要である。



## 文献

- 1) Hardy J, Gwinn-Hardy K : Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science* **282** : 1075-1079, 1998
- 2) Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA *et al* : Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* **346** : 861-864, 1995
- 3) Lyonnet S, Attié T, Edery P *et al* : Genetics of Hirschsprung's disease. In : *NeUrogastroenterology*, Walter de Gruyter, Berlin, 1996, pp337-347
- 4) Hubball A, Martin JE, Lang B *et al* : The role of humoral autoimmunity in gastrointestinal neuromuscular diseases. *Prog*

- Neurobiol* **87** : 10-20, 2009
- 5) Sanders KM : A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* **111** : 492-515, 1996
  - 6) Young HM, Torihashi S, Ciampoli D *et al* : Identification of neurons that express stem cell factor in the mouse small intestine. *Gastroenterology* **115** : 898-908, 1998
  - 7) Wedel T, Spiegler J, Soellner S *et al* : Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology* **123** : 1459-1467, 2002
  - 8) Nishino I, Spinazzola A, Hirano M : Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* **283** : 689-692, 1999
  - 9) Horváth R, Bender A, Abicht A *et al* : Heteroplasmic mutation in the anticodon-stem of mitochondrial tRNA<sup>Val</sup> causing MNGIE-like gastrointestinal dysmotility and cachexia. *J Neurol* **256** : 810-815, 2009
  - 10) Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M *et al* : Rome III : The Functional Gastrointestinal Disorders, Third Edition, Degnon Associates, McLean, 2006
  - 11) Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM *et al* : Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* **93** : 1311-1317, 1998
  - 12) 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
  - 13) Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V *et al* : Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome : evidence for an inflammatory component? *Gut* **52** : 91-93, 2003
  - 14) Lesch KP, Bengel D, Heils A *et al* : Association of anxiety-related traits with a polymorphism in serotonin transporter gene regulatory region. *Science* **274** : 1527-1531, 1996
  - 15) Yeo A, Boyd P, Lumsden S *et al* : Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* **53** : 1452-1458, 2004
  - 16) Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ *et al* : Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **123** : 425-432, 2002
  - 17) Mizuno T, Aoki M, Shimada Y *et al* : Gender difference in association between polymorphism of serotonin transporter gene regulatory region and anxiety. *J Psychosom Res* **60** : 91-97, 2006
  - 18) Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T *et al* : Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage* **47** : 946-951, 2009

ふくど・しん

福土 審 東北大学大学院医学系研究科行動医学

秋田県生まれ。  
 専門は心身医学，行動医学，消化器病学。  
 研究テーマは脳腸相関，ストレス，過敏性腸症候群。



シンポジウム：脳科学による心身症の解明

## 過敏性腸症候群における脳腸相関

福土 審<sup>\*1</sup>／金澤 素<sup>\*1</sup>／鹿野理子<sup>\*1</sup>／渡辺諭史<sup>\*1</sup>／濱口豊太<sup>\*1</sup>／田山 淳<sup>\*1</sup>／  
照井隆広<sup>\*1</sup>／相模泰宏<sup>\*2</sup>／庄司知隆<sup>\*2</sup>／遠藤由香<sup>\*2</sup>／森下 城<sup>\*2</sup>／田代 学<sup>\*3</sup>／  
谷内一彦<sup>\*4</sup>／本郷道夫<sup>\*5</sup>

抄録：心身症とは、心理社会的ストレスにより、器質的病変あるいは機能的異常を呈する身体疾患である。その病態生理は自律神経・内分泌系を中心に研究されてきた。しかし、過敏性腸症候群を代表格とする心身症の脳機能を明らかにすることで、情動の形成機序をも明らかにしうる可能性が出てきている。内臓への侵害刺激は前帯状回、扁桃体、島などを活性化する。この中でも前帯状回と扁桃体の活性化は、それぞれうつと不安の病態で報告されているものであり、内臓痛と陰性情動が生成する共通の機序があるものと考えられる。われわれが情動と呼ぶ脳機能の大半は各感覚器官から入力された信号が脳内で処理され、嗅覚、視覚、聴覚、味覚、身体感覚の五感を統合することで成立する。身体感覚、特に、内臓感覚に代表される内的感覚（interoception）の重要性は今後さらに増すであろう。

**Key words**：脳腸相関、過敏性腸症候群、ポジトロン CT、前帯状回、扁桃体

### はじめに

心身症とは、心理社会的ストレスにより、器質的病変あるいは機能的異常を呈する身体疾患である。その病態生理は自律神経・内分泌系を中心に研究されてきた。しかし、心身症の脳機能を明らかにすることで、情動の形成機序をも明らかにしうる可能性が出てきている。われわれが情動と呼ぶ脳機能の大半は各感覚器官から入力された信号が脳内で処理され、嗅覚、視覚、聴覚、味覚、身体感覚の五感を統合することで成立する。このような身体感覚、特に、内臓感

覚に代表される内的感覚（interoception）の重要性は、消化器に限らず、循環器、呼吸器、運動器、内分泌、泌尿器、生殖器、皮膚などでも同様であると考えられる。身体感覚から情動形成に至る脳内過程は、臓器ごとに何が同じで、何が異なるか、という問題も呈示しており、きわめて重要性が高い。

### 過敏性腸症候群と情動

過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome；IBS）とは、腹痛と便通異常が関連しあいながら慢性に持続するが、通常の臨床検査では愁訴の原因となる器質的疾患を認めないという概念の症候群である<sup>1)</sup>。IBSを含む機能的消化管障害（functional gastrointestinal disorders；FGIDs）は、国際的に共通する Rome III 基準によって定義づけられている<sup>1)</sup>。FGIDs は、生物心理社会モデルがよくあてはまること、患者の視点の重

<sup>\*1</sup>東北大学大学院医学系研究科行動医学  
(連絡先：福土 審，〒980-8575 宮城県仙台市青葉区  
星陵町 2-1)

<sup>\*2</sup>東北大学病院心療内科

<sup>\*3</sup>東北大学サイクロトロン RI センター

<sup>\*4</sup>東北大学大学院医学系研究科機能薬理学

<sup>\*5</sup>東北大学病院総合診療部

Table 1 過敏性腸症候群と陰性情動の関係のモデル

		Gut-Brain	
		Related	Unrelated
Brain-Gut	Related	++ <sup>④</sup>	+ - <sup>②</sup>
	Unrelated	- + <sup>③</sup>	-- <sup>①</sup>

- ①両者は偶然の合併.
- ②中枢反応を増幅させることにより、脳から腸に向かう信号を増強させる要因が心理的異常.
- ③腸から脳に向かう信号の増大によって中枢で生じる反応の結果の1つが心理的異常.
- ④両者は双方向の関係.

要性、性差、社会・文化の影響など、現代の医療を考えるうえで格好のモデルを提供しており、心身医学の格好の研究対象とすべき症候群である<sup>2)</sup>。IBSのRomeIII基準は「腹痛あるいは腹部不快感が1カ月につき3日以上あるものが3カ月以上続き、その腹痛あるいは腹部不快感が、①排便によって軽快する、②排便頻度の変化で始まる、③便性状の変化で始まる、の3つの便通異常の2つ以上の症状を伴うもの」と定義されている<sup>3)</sup>。この基準では、症状の発端が6カ月以上前であって、現在症状が存在するものをIBSとする。

ほとんどのIBS患者は心理社会的ストレスによって、消化器症状が発症・増悪し、先端の方法を用いれば、その過程を描出できるので、心身症に分類できる。個々のIBS患者は不安、抑うつ、身体化の3つの異常な心理機制的いずれかを伴うこともまれでない<sup>2)</sup>。また、集団としてみたIBS患者の不安、抑うつ、身体化の尺度はいずれも健常者よりも上昇している<sup>2)4)</sup>。IBSと心理的異常の関係には以下の4つの可能性がある (Table 1)。

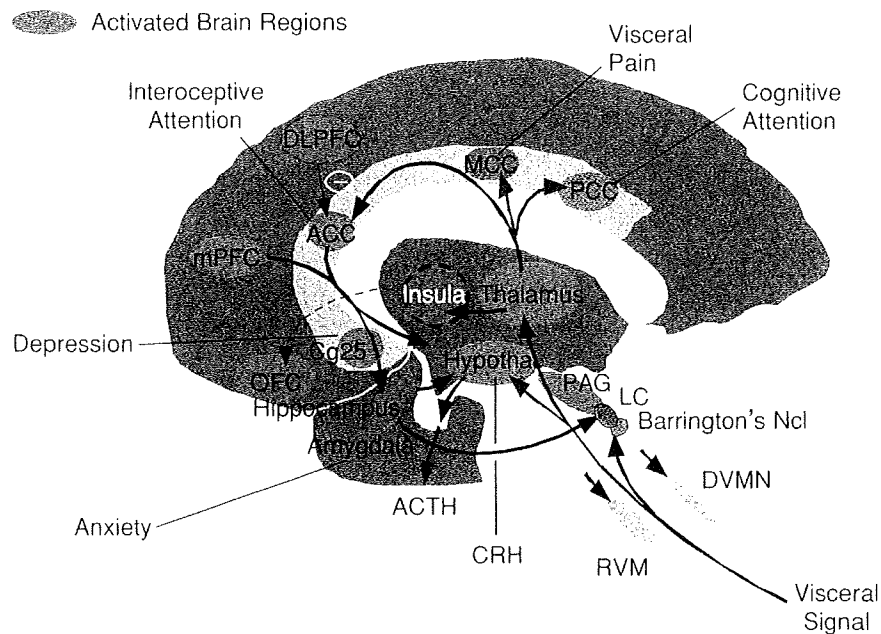
- ①両者は偶然の合併である。
- ②中枢反応を増幅させることにより、脳から腸に向かう信号を増強させる要因が心理的異常である。
- ③腸から脳に向かう信号の増大によって中枢で生じる反応の結果の1つが心理的異常である。
- ④両者は双方向の関係にある。

われわれが最も妥当であると考えるのは、④であり、これが概念的には脳腸相関 (brain-gut interactions) に該当する。その成立の過程には、増強した内臓感覚が存在すると考えられる。その根拠は以下に述べる所見による。

## 内臓刺激による中枢反応と陰性情動の生成

Positron emission tomography (PET) あるいは機能的核磁気共鳴法 (functional MRI) を用いた検討により、大腸伸展刺激時のヒト消化管知覚の脳内 processing と神経伝達が明らかになりつつある。内臓感覚の脳内 processing による情動形成は以下のように理解される。消化管からの侵害刺激信号は脊髄神経の感覚ニューロンが受容し、発火すると脊髄後根から脊髄後角ニューロンに信号を伝える<sup>5)</sup>。その軸索は対側の脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する<sup>5)</sup>。ここから、島、前帯状回、前頭前野に信号が投射される (Fig. 1)。刺激強度が高い場合か、感覚閾値が低ければ消化器症状と不安感や抑うつ感を起こす<sup>6)~10)</sup>。これらの中枢の賦活は中心灰白質の下行性痛覚抑制系を賦活し、内因性 opioid, noradrenaline neuron, serotonin neuron を介して内臓感覚を抑制する<sup>5)</sup>。IBSの腹痛にしばしば抗うつ薬が有効であるのは、部分的にはこの経路を介するものである。消化管腔の刺激は迷走神経求心路から延髄孤束核などの鍵部位における転写因子 c-Fos 遺伝子発現を起こし、さまざまな神経伝達物質の合成酵素の脳内遺伝子発現の引き金となる。

この中で、注目すべきは、帯状回、特に前帯状回の機能である。膝周囲部前帯状回は、以前より、気分と深い関係をもつと考えられてきた。その下部に位置する膝下部前帯状回、特に Brodmann の 25 野の活性化がうつを増悪させると考えられる<sup>11)</sup>。膝下部前帯状回は健常者が悲しみを感じた時に活性化し、うつ病患者を fluoxetine で治療すると膝下部前帯状回活性は低下する。



**Fig. 1 内臓感覚と情動の生成の模式図**

内臓刺激により、視床 (Thalamus)、島 (Insula)、後部帯状回 (PCC)、中部帯状回 (MCC)、前帯状回 (ACC)、背側前頭前野 (DLPFC)、内側前頭前野 (mPFC)、眼窩前頭皮質 (OFC)、海馬 (Hippocampus)、扁桃体 (Amygdala) が活性化し、Barrington 核、青斑核 (LC)、中心灰白質 (PAG) への入力に注意、視床下部 (Hypothal.) と海馬 (Hippocampus) への入力も存在する。扁桃体 (Amygdala) 活性化は不安、膝周囲部前帯状回特に Brodmann の 25 野 (Cg25) 活性化は抑うつに関係する。  
 DVMN: 迷走神経背側運動核 RVM: 延髄腹外側吻側領域 CRH: corticotropin-releasing hormone ACTH: adrenocorticotrop hormone

膝下部前帯状回活性は、パーキンソン病患者のうつを fluoxetine で治療した場合にも同様に低下する。プラセボで治療し、自然に寛解したうつにおいても膝下部前帯状回活性が低下する。うつ病患者の中でも、認知行動療法に反応して改善する患者は治療前の膝下部前帯状回活性の低さで予測することができ、認知行動療法が奏効する患者の膝下部前帯状回活性は、認知行動療法が奏効しない患者の膝下部前帯状回活性に比較して低い<sup>11)</sup>。すなわち、内臓刺激によって直接に前帯状回機能が活性化され、腹痛と同時に抑うつが惹起される経路が強く示唆される。

もう1つは、アリゾナの Craig によって提唱されたラミナ I から傍小脳脚核、さらには、辺縁系・視床下部を賦活化する経路の存在である (Fig. 2)<sup>12)</sup>。Craig によれば、内臓感覚と体性感覚の疼痛は、C 線維から脊髄後角のラミナ I ニューロンを上行する神経回路によるものであり、ともに、恒常性を維持するための基本機構

である。体性感覚の疼痛と体性感覚の触覚の類似性よりも、体性感覚の疼痛と内臓感覚の類似性のほうが高い。それだけでなく、ラミナ I ニューロンの系統は、脊髄側角の交感神経節前神経と同じ起源であり、低次から高次まで、受容した刺激を生体反応として切り返す機能がその本質であるとする。この経路は、視床を経由せず、直接に扁桃体中心核を活性化する経路として認識され、非常に注目される<sup>13)</sup>。すなわち、ラミナ I ニューロンの系統は、陰性情動の根源をなす可能性のある経路であり、その系を刺激する代表的なものが内臓への侵害刺激である。その結果が内臓痛と不安として自覚されることが示唆される。

情動形成の結果、脳から身体臓器に至る遠心性出力についても研究が進みつつある。ブザー音と皮膚電気刺激を組み合わせた恐怖条件づけパラダイムで、大腸収縮が誘導される<sup>14)</sup>。同時に撮像した PET により島、前帯状回、前頭前野

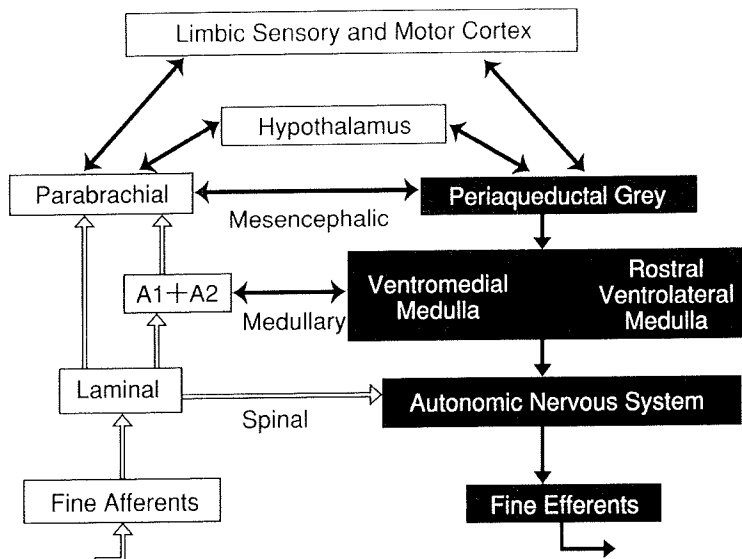


Fig. 2 Craig によって提唱されたラミナ I から傍小脳脚核、さらには、辺縁系・視床下部を賦活化する経路<sup>12)</sup>

の局所脳血流量増加が見出された。すなわち、内臓に対する刺激と恐怖条件づけ時の脳の賦活パターンは共通している。

## 過敏性腸症候群の中樞反応

ヒトの大腸にバロスタットバッグを挿入し、拡張させて消化管に伸展刺激を加え、内臓感覚閾値を観察すると、IBS 患者では閾値が低下している<sup>15)</sup>。加えて、IBS 患者では、健常者が内臓感覚を自覚する刺激に対してより強く内臓感覚を自覚する。IBS における内臓感覚の脳内 processing を検討するため、脳機能画像を用いて大腸伸展刺激時の局所脳血流量の変化をみると、健常者でみられる前帯状回の賦活<sup>9)</sup>が、IBS 患者ではさらに亢進しており<sup>6)7)</sup>、ときに前頭前野の賦活化<sup>8)</sup>がみられる。これらより、IBS の消化管感覚の脳内 processing 異常が示唆される。IBS をはじめとする心身症のリスク性格である失感情症の消化管感覚の脳内 processing 異常も画像化されている<sup>10)</sup>。すなわち、失感情症の個体では、健常者と同一の大腸伸展刺激に対して、前帯状回、島、中脳の賦活化が著しい。最近のわれわれの成績では、IBS における大腸伸展刺激に対する扁桃体の血流増加が著しいという結果

を得ている<sup>16)</sup>。IBS 患者にみられる内臓知覚過敏と陰性情動の重要な原因として、消化管から中枢に伝達される信号が少なくとも中枢において感作されている病理所見が示唆される。

脳から腸へのシグナル伝達には corticotropin-releasing hormone (CRH) が重要である<sup>17)</sup>。その受容体の拮抗薬により、脳腸相関の正常化に成功している<sup>18)19)</sup>。しかし、個々の神経伝達物質、neuropeptide, brain derived neurotrophic factor などの因子が、島、前帯状回、前頭前野、海馬、扁桃体、視床下部の発火パターンや神経伝達をそれぞれどのように変容させ、IBS の病態生理を形成しているのかという問題ははまだ未解決である。

## おわりに

心身相関の謎を解くためには、一定の戦略が必要である。IBS を脳腸相関から解明していくことで、陰性情動の生成機序にも迫る可能性があると考えられる。

謝辞：学内外の共同研究者に感謝する。

## 文献

- 1) Drossman DA : The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* **130** : 1377-1390, 2006
- 2) Chang L, Toner BB, Fukudo S, et al : Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* **130** : 1435-1446, 2006
- 3) Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al : Functional bowel disorders. *Gastroenterology* **130** : 1480-1491, 2006
- 4) Kanazawa M, Endo Y, Whitehead WE, et al : Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. *Dig Dis Sci* **49** : 1046-1053, 2004
- 5) Mayer EA, Raybould HE : Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. *Gastroenterology* **99** : 1688-1704, 1990
- 6) Mertz H, Morgan V, Tanner G, et al : Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology* **118** : 842-848, 2000
- 7) Drossman DA, Ringel Y, Vogt BA, et al : Alterations of brain activity associated with resolution of emotional distress and pain in a case of severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **124** : 754-761, 2003
- 8) Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, et al : Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* **112** : 64-72, 1997
- 9) Hamaguchi T, Kano M, Rikimaru H, et al : Brain activity during distention of the descending colon in humans. *Neurogastroenterol Motil* **16** : 299-309, 2004
- 10) Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, et al : Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain* **32** : 252-263, 2007
- 11) Ressler KJ, Mayberg HS : Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders : from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci* **10** : 1116-1124, 2007
- 12) Craig AD : How do you feel? Interoception : the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* **3** : 655-666, 2002
- 13) Ikeda R, Takahashi Y, Inoue K, et al : NMDA receptor-independent synaptic plasticity in the central amygdala in the rat model of neuropathic pain. *Pain* **127** : 161-172, 2007
- 14) Kanazawa M, Endo M, Yamaguchi K, et al : Classical conditioned response of rectosigmoid motility and regional cerebral activity in humans. *Neurogastroenterol Motil* **17** : 705-713, 2005
- 15) Bouin M, Plourde V, Boivin M, et al : Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome : sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* **122** : 1771-1777, 2002
- 16) Terui T, Watanabe S, Kanazawa M, et al : Differential modulation of the regional brain by hypnotic suggestion between patients with irritable bowel syndrome and healthy subjects. *Gastroenterology* **132** : A134, 2007
- 17) Fukudo S, Saito K, Sagami Y, et al : Can modulating corticotropin-releasing hormone receptors alter visceral sensitivity?. *Gut* **55** : 146-148, 2006
- 18) Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, et al : Effect of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* **53** : 958-964, 2004
- 19) Tayama J, Sagami Y, Shimada Y, et al : Effect of alpha-helical CRH on quantitative electroencephalogram in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* **19** : 471-483, 2007



**Brain-Gut Interactions in Irritable Bowel Syndrome**

Shin Fukudo, MD, PhD<sup>\*1</sup>    Motoyori Kanazawa, MD, PhD<sup>\*1</sup>    Michiko Kano, MD, PhD<sup>\*1</sup>  
Satoshi Watanabe, PhD<sup>\*1</sup>    Toyohiro Hamaguchi, PhD<sup>\*1</sup>    Jun Tayama, PhD<sup>\*1</sup>  
Takahiro Terui, MD, PhD<sup>\*1</sup>    Yasuhiro Sagami, MD, PhD<sup>\*2</sup>    Tomotaka Shoji, MD<sup>\*2</sup>  
Yuka Endo, MD<sup>\*2</sup>    Joe Morishita, MD<sup>\*2</sup>    Manabu Tashiro, MD, PhD<sup>\*3</sup>  
Kazuhiko Yanai, MD, PhD<sup>\*4</sup>    Michio Hongo, MD, PhD<sup>\*5</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Behavioral Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine  
(*Mailing Address* : Shin Fukudo, 2-1 Seiryochō, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8575, Japan)

<sup>\*2</sup>Departments of Psychosomatic Medicine, Tohoku University Hospital

<sup>\*3</sup>Cyclotron Radioisotope Center, Tohoku University

<sup>\*4</sup>Department of Pharmacology, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>\*5</sup>Departments of Comprehensive Medicine, Tohoku University Hospital

Psychosomatic disorders are the states with physical disorders, which are either organic or functional and originated from and/or aggravated by psychosocial stressors. The pathophysiology of psychosomatic disorders has been investigated mainly on autonomic nervous system and endocrine system. Recent advances in neuroscience enabled us to explore the brain mechanism of these disorders and emotion formation and typical example is irritable bowel syndrome. Noxious stimulation to the gut activates the anterior cingulate cortex, amygdala, insula, and so on. The activation of the anterior cingulate cortex is known to relate to depression, whereas the activation of the amygdala results in anxiety. Therefore, the common pathway between formation of visceral pain and that of negative emotion is suggested. Emotion is originated from the signal given to the peripheral sensory organs and initially it is perceived as olfaction, vision, audition, taste, and bodily sensation in the brain. Among these, role of bodily sensation whose prototype is visceral perception (interoception) in emotion formation will be clarified in the future.

**Key words** : brain-gut interactions, irritable bowel syndrome (IBS), positron emission tomography (PET), anterior cingulate cortex, amygdala

---

# 内臓刺激による不快情動生成機構の解明

Formation of negative emotion by visceral stimulation



福土 審

Shin Fukudo

東北大学大学院医学系研究科行動医学

◎消化管からの痛覚信号は脊髄神経の感覚ニューロンが受容し、発火すると脊髄後根から脊髄後角ニューロンに信号を伝える。その軸索は対側の脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する。ここから島、前帯状回、前頭前野などに信号が投射され、刺激強度が高い場合か、感覚閾値が低ければ内臓痛覚を起こす。内臓感覚の病態は過敏性腸症候群(IBS)の病態生理を説明し、不快情動の生成機構を解明する鍵も提供すると考えられる。その解明が今後重視されよう。



内臓感覚、脳腸相関、過敏性腸症候群(IBS)、消化管運動、脳機能画像

内臓感覚は普遍性の高い医学的問題である。日常診療でも内臓感覚が問題になることは多い。患者が腹痛、腹部不快感、悪心などの症状を訴えて受診したとする。上部消化管内視鏡検査をすることになれば、機器の挿入に伴う苦痛を除去する工夫をしなければならない。上部消化管内視鏡検査で異常がなく、消化器症状の持続期間が長ければ機能性ディスぺプシアの診断を下す。上部消化管内視鏡検査で癌を発見すれば、切除後に化学療法を行うことがある。そのときに患者の悪心が強ければ、5-hydroxytryptamine(5-HT)<sub>3</sub>拮抗薬を点滴静注することになる。疼痛制御でも慢性の腹痛の除去を求められる。内臓感覚はこれらすべてに関連する。その究極のものが内臓痛である。内臓痛と不快情動は緊密に結びついており、その神経科学的基盤が解明されつつある。

## 内臓感覚と情動

著者が情動とよぶ脳機能の大半は各感覚器官から入力された信号が脳内で処理され、嗅覚、視覚、聴覚、味覚、身体感覚の五感を統合することで成立する。このような身体感覚、とくに内臓感覚に代表される内的感覚(interoception)の重要性は消化器に限らず、循環器、呼吸器、運動器、内分泌、

泌尿器、生殖器、皮膚などでも同様であると考えられる。身体感覚から情動形成に至る脳内過程は、臓器ごとになが同じで、なが異なるか、という問題も呈示しており、重要性が高い。

そのなかでも過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)と情動の関係はきわだって重要と考えられる。IBSとは腹痛と便通異常が関連しあひながら慢性に持続するが、通常の臨床検査では愁訴の原因となる器質的疾患を認めないという概念の症候群である<sup>1)</sup>。IBSを含む機能性消化管障害(functional gastrointestinal disorders: FGIDs)は、国際的に共通するRome III基準によって定義づけられている<sup>1)</sup>。FGIDsは、生物心理社会モデルがよくあてはまること、患者の視点の重要性、性差、社会・文化の影響など、現代の医療を考えるうえで格好のモデルを提供している<sup>2)</sup>。IBSのRome III基準は“腹痛あるいは腹部不快感が1カ月につき3日以上あるものが3カ月以上続き、その腹痛あるいは腹部不快感が、①排便によって軽快する、②排便頻度の変化ではじまる、③便性状の変化ではじまる、の3つの便通異常の2つ以上の症状を伴うもの”と定義されている<sup>3)</sup>。この基準では症状の発端が6カ月以上前であって、現在症状が存在するものをIBSとする。

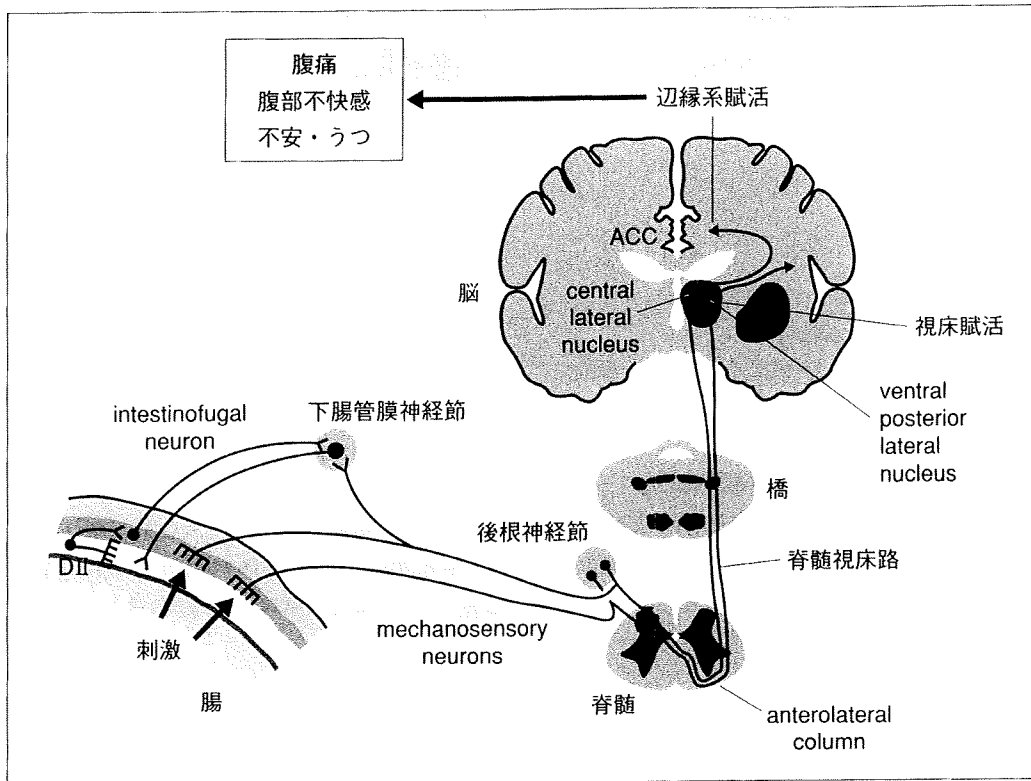


図 1 内臓痛覚経路

消化管からの侵害刺激信号は脊髄神経の感覚ニューロンが受容し、発火すると脊髄後根から脊髄後角ニューロンに信号を伝える。その軸索は対側の脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する。ここから島、前帯状回、前頭前野に信号が投射される。

ほとんどの IBS 患者は心理社会的ストレスによって消化器症状が発症・増悪し、先端の方法を用いればその過程を描出できるので、心身症に分類できる。個々の IBS 患者は不安、抑うつという不快情動を伴う<sup>2)</sup>。また、集団としてみた IBS 患者の不安、抑うつは、いずれも健常人よりも上昇している<sup>2,4)</sup>。このような IBS と不快情動の関係には 4 つの可能性がある。

- ① IBS と不快情動は偶然に合併する。
- ② 中枢反応を増幅させることにより、脳から腸に向かう信号を増強させる要因が不快情動である。
- ③ 腸から脳に向かう信号の増大によって中枢で生じる反応の結果の一つが不快情動である。
- ④ IBS と不快情動は双方向の関係にある。

もっとも妥当であると考えられるのは④であり、これが概念的には脳腸相関 (brain-gut interactions) に該当する。その成立の過程には、増強した内臓感覚が存在すると考えられる。その根拠は以

下に述べる所見による。

### 内臓刺激による中枢反応と不快情動の生成

Positron emission tomography (PET) あるいは機能的核磁気共鳴法 (functional MRI) を用いた検討により、大腸伸展刺激時のヒト消化管知覚の脳内プロセッシングと神経伝達が明らかになりつつある。内臓感覚の脳内プロセッシングによる情動形成は以下のように理解される。消化管からの侵害刺激信号は脊髄神経の感覚ニューロンが受容し、発火すると脊髄後根から脊髄後角ニューロンに信号を伝える<sup>5)</sup>。その軸索は対側の脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する<sup>5)</sup>。ここから島、前帯状回、前頭前野に信号が投射される (図 1)。刺激強度が高い場合か、感覚閾値が低ければ消化器症状と不安感や抑うつ感を起こす<sup>6-10)</sup>。これらの中枢の賦活は中心灰白質の下行性痛覚抑制系を賦活し、内因性オピオイド、ノルアドレナリンニューロン、セロトニンニューロンを介して内臓知覚を抑制する<sup>5)</sup>。IBS の腹痛にしばしば抗うつ薬が有効である

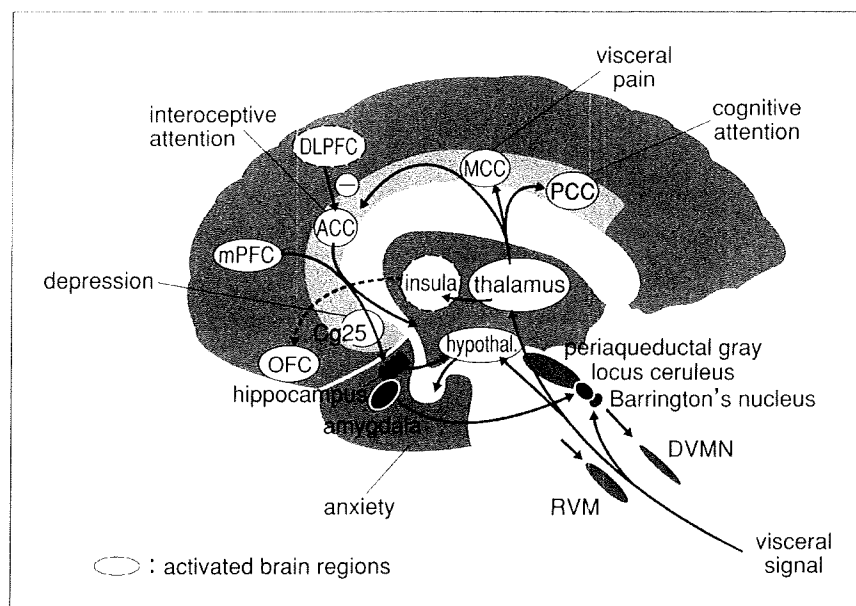


図 2 内臓痛覚と不快情動生成の模式図

内臓刺激により視床(thalamus)、島(insula)、後部帯状回(PCC)、中部帯状回(MCC)、前帯状回(ACC)、背側前頭前野(DLPFC)、内側前頭前野(mPFC)、眼窩前頭皮質(OFC)が活性化される。Barrington核、青斑核(LC)、中心灰白質(PAG)への入力に注意。視床下部(hypothal.)と海馬(hippocampus)への入力も存在する。扁桃体(amygdala)活性化は不安、膝周囲部前帯状回とくに Brodmann の 25 野(Cg25)活性化は抑うつに関与する。

DVMN: 迷走神経背側運動核, RVM: 延髄腹外側吻側領域。

のは、部分的にはこの経路を介するものである。消化管腔から粘膜を擦過するような物理的・化学的刺激は、腸クロム親和性細胞からのセロトニン放出と迷走神経求心路末端の 5-HT<sub>3</sub> 受容体を活性化する。迷走神経求心路の刺激は、延髄孤束核などの鍵部位における転写因子 c-fos 遺伝子発現を起し、さまざまな神経伝達物質の合成酵素の脳内遺伝子発現の引き金となる。

内臓刺激によって活性化する局所脳なかで注目すべきは、帯状回、とくに前帯状回の機能である(図 2)。膝周囲部前帯状回は、以前より気分と深い関係をもつと考えられてきた。その下部に位置する膝下部前帯状回、とくに Brodmann の 25 野の活性化がうつを増悪させると考えられる<sup>11)</sup>。膝下部前帯状回は健康人が悲しみを感じたときに活性化し、うつ病患者を fluoxetine で治療すると膝下部前帯状回活性は低下する。膝下部前帯状回活性は、パーキンソン病患者のうつを fluoxetine で治療した場合にも同様に低下する。プラセボで治療し、自然に寛解したうつにおいても膝下部前帯状回活性が低下する。うつ病患者のなかでも認知

行動療法に反応して改善する患者は治療前の膝下部前帯状回活性の低さで予測することができ、認知行動療法が奏効する患者の膝下部前帯状回活性は奏効しない患者の膝下部前帯状回活性に比較して低い<sup>11)</sup>。すなわち、内臓刺激によって直接に前帯状回機能が活性化され、腹痛と同時に抑うつが惹起される経路が強く示唆される。

もうひとつは、アリゾナのバド・クレイグによって提唱されたラミナ I から傍小脳脚核、さらには辺縁系・視床下部を賦活化する経路の存在である(図 3)<sup>12)</sup>。クレイグによれば、内臓感覚と体性感覚の疼痛は C 線維から脊髄後角のラミナ I ニューロンを上行する神経回路によるものであり、ともに恒常性を維持するための基本機構である。体性感覚の疼痛と体性感覚の触覚の類似性よりも、体性感覚の疼痛と内臓感覚の類似性のほうが高い。それだけでなく、ラミナ I ニューロンの系統は脊髄側角の交感神経節前神経と同じ起源であり、低次から高次まで、受容した刺激を生体反応として繰り返す機能がその本質であるとする。この経路は視床を経由せず、直接に扁桃体中心核