

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本内科学会雑誌 (2013.01) 102巻1号:90～95.

【機能性消化管障害(FGID):診断と治療の進歩】
代表的疾患の診療の現況と将来展望
機能性腹痛症候群

野津 司

機能性腹痛症候群

Functional Abdominal Pain Syndrome

野津 司 (のづ つかさ)

078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1-1

旭川医科大学地域医療教育学講座

Tsukasa Nozu

Department of Regional Medicine and Education, Asahikawa Medical University

Email: tnozu@sea.plala.or.jp

キーワード：神経障害性疼痛，知覚過敏，内臓感覚，バロスタット

要旨

機能性腹痛症候群は、消化管機能と関連が乏しい慢性の腹痛を来す疾患である。うつや不安障害などの精神疾患を合併し、ドクターショッピングを繰り返す QOL が高度に障害された症例が多い。病態として、中枢性の内臓知覚過敏の存在が推測されている。精神科的な治療が中心となるが、内科を受診することが多く、良好な医師患者関係の構築が疾患対応として特に重要である。内科医は本疾患の概念を理解し、適切に対応しなければいけない。

はじめに

機能性腹痛症候群 (functional abdominal pain syndrome ; FAPS) は, Rome III 基準で規定される機能性消化管障害 (functional gastrointestinal disorders ; FGID) の中で唯一, 機能異常の責任臓器では分類されず, 単独に定義されているユニークな疾患である¹⁾. その意味するところは, FGID で有りながら, 症状はむしろ消化管機能との関連性が乏しいというところにある. 本疾患に対する臨床, 基礎研究は極めて限定的であり, また臨床医の本疾患に対する認識も乏しい²⁾. 本稿では, FAPS の病態について, 我々の研究データも加えて検討を行い, さらに内科医としての診療上の注意点について言及したい.

定義

FAPS の Rome III 基準を示す (表 1). 本疾患は DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) で規定される, 身体表現性疼痛性障害の診断基準も満たし, 同義の疾患であると考えられている¹⁾.

疫学

欧米のコミュニティーベースの調査では, 一般人口の 1.7-0.1% が本疾患と診断されるという報告がある³⁾. 一般的に女性に頻度が多いされ, 医療機関受診回数, 内視鏡検査の施行回数, 腹部骨盤手術を受ける頻度が高いことが海外で報告されている. 筆者がプライマリケアで経験した FGID 患者 120 人では, 機能性ディスペプシア (66%), 過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome ; IBS, 11%) の頻度が高いが, 本疾患は 1 例のみであった. これに対して大学病院総合診療部 (北海道大学 2000 年) で経験した FGID 63 例のうち 7 例が本疾患であり, 高次医療機関で診る頻度が高い⁴⁾. また腹痛で日常生活が高度に障害されている症例が多く, この傾向は他の FGID と比較して著明であった. うつや不安障害などの精神疾患を合併する頻度も高い.

診断

腹痛の性状を Rome III 基準に照らし合わせて診断するが, 器質的疾患の否定が必要である. 消化器, 生殖器系の悪性腫瘍, 炎症性腸疾患, 子宮内膜症, クラミジア腹膜炎等が鑑別にあがる. また腹痛は腹腔内臓器だけではなく, 腹壁に起因する場合もある. 痛みが腹壁由来か腹腔内臓器由来かを鑑別するのに, Carnett's test という診察手技がある. これは仰臥位の腹部診察で圧痛を認めた場合, 頭部あるいは下肢を挙上させて腹筋を緊張させた時に, 圧痛が増強あるいは変化しない場合は陽性所見となり, 腹壁痛であることが示唆される. また陰性である場合は, 痛みは腹腔内臓器由来であることが示唆される. 最近我々は, FAPS が疑われたが, 腰椎後縦靭帯骨化症による脊髄根圧迫により慢性の腹痛 (腹壁痛) を来した症例を経験している⁵⁾. 一方, 最近の報告によれば, FAPS 患者でも Carnett's

test が陽性となる症例の存在が明らかにされている^{3,6)}。これは後に述べるように FAPS では、中枢性の知覚過敏という現象が存在し、さらに自分の腹部に対して過度の関心を示しているため生じる現象であるとされている。

FAPS の診断は除外診断であるが、慢性疼痛患者特有の行動が認められることがあり、それは診断の助けになるかもしれない。ドクターショッピングの傾向が強く²⁾、痛みの表現が感情的なことが多く（腸がじりじりして熱いような、ナイフでえぐられるような）、痛みの部位を正確に示すことができない、精神的な因子と痛みの関連を否定するといった行動が見られる。小児期を含めて性的、肉体的虐待歴がある症例が多く、また家族との死別や流産などの喪失体験、ストレスが発症や症状の増悪に関与することも良く経験される。強い痛みを訴えている割に、冷や汗をかいたり頻脈になったりといった自律神経の反応が乏しく、また腹部に外科手術痕が多数見られることもある。詐病の否定は、経験のない内科医ではしばしば困難であり、精神科医へのコンサルトが必要となるかもしれない。

病態生理

神経障害性疼痛

痛みを病態生理的に見ると、組織損傷による痛み、炎症による痛みと神経障害性の痛みに分類される。FAPS では、痛みの原因としての腹腔内臓器の損傷や炎症は認められず、また神経障害性疼痛に効果を示す、低用量の三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant ; TCA) が本症の痛みにはしばしば奏功することから、神経障害性の機序が考えられている。このタイプの疼痛には、末梢と中枢、両方のレベルでの内臓知覚過敏という機序が考えられる。すなわち、腸管に分布する感覚神経の発火頻度が増加することにより、脳が痛みを認識するという末梢レベルの知覚過敏と、感覚神経は正常な信号を伝えているが、中枢（脊髄や脳）での信号処理に異常を来して痛みを自覚するというものである。FAPS の腹痛は摂食や排便との関連が乏しく、腸管が刺激を受けて、感覚神経の過剰発火により痛みを生じるというシナリオは考えにくく、中枢レベルでの異常が推測されている。

中枢性内臓知覚過敏の確立

中枢での知覚過敏が関与しているとする、それはどのような機序で起こりうるのだろうか？内臓感覚を伝える末梢感覚神経の障害が、何らかの原因で生じると、神経損傷に伴い中枢（脊髄、脳）に持続的な神経入力が生じる。それにより中枢レベルで感作と呼ばれる現象が起きて、知覚過敏が誘導される。損傷に治癒機転が働いて、やがて末梢から中枢への異常な神経入力は消失するが、一度この感作が生じると、神経刺激がなくなってもこの現象は継続し、持続的な中枢性知覚過敏が完成する（図 1）。このような状態では、腸管の侵害刺激なしで、痛みを持続的に自覚する状態となり FAPS が発症する。FAPS では腹部手術が繰り返される症例をしばしば見るが、手術がきっかけで発症する患者も少なくない。手術が神経損傷の原因となり得るし、また分娩、妊娠やウイルス感染、薬物なども同様の神経障害を起こしうる。動物実験では、神経損傷の程度にかかわらず、遺伝などの

他の要因により感作が起きることが明らかとなっており、明確な神経損傷につながるイベントが無くても、知覚過敏を起こしうる⁷⁾。

FAPSの腸管感覚機能

我々はヒトの内臓感覚機能についての研究をすすめている。内臓感覚はバロスタットという機器を使用して測定する。腸管にバルーンによる伸展刺激を加え、疼痛等の感覚を誘発する閾値圧を測定することで、腸管感覚機能の評価が可能である。直腸にバルーンを挿入して徐々に送気していくと、直腸伸展に伴い、被験者が不快感、痛みそして最後にこれ以上我慢できないという感覚（最大許容）が生じる。それぞれの感覚が生じた際に、被験者に持たせてあるボタンを押してもらくと、その時のバルーン内圧がコンピュータ上に記録され、知覚閾値圧として測定される。この実験によると、IBS患者の大部分で、直腸の痛覚および最大許容閾値が低下しており、知覚過敏が認められる（図2）⁸⁾。他の研究者からも直腸、大腸で同様な報告があり、IBSの病態に深く関わっている現象であると考えられている。一方、我々は最近同じ実験系で、FAPS患者の知覚閾値を測定し、IBSと異なり、健常人と差を認めないことを明らかにした（図2）⁸⁾。これは、伸展という腸管痛覚刺激に対する反応は正常であることを意味しており、FAPSでは末梢レベルでの知覚過敏ではなく、中枢レベルの異常であるとする仮説と矛盾しない。

次に、痛覚を誘発する強い伸展刺激ではなく、健常人が痛みを自覚しないレベルの生理的な伸展を負荷して、その時生じる感覚の強さをvisual analogue scale[左端に無感覚(0)、右端に非常に強い(100)と記載してある10cmの線分を使用して、伸展刺激に伴う被験者の感覚強度をマークさせ定量化する]を使用して測定してみた。IBSでは感覚強度が高く、これに対してFAPSでは健常者と比較して低いことが明らかとなった（図3）⁸⁾。これはFAPSでは生理的な伸展刺激に対しては、感覚鈍麻が存在するということである。これらの結果は何を意味しているのだろうか？

直腸の生理的な刺激（便やガスの存在）に反応するのは仙髄副交感神経（骨盤神経）であることから、FAPSでは骨盤神経の障害が起きている可能性が考えられる。先に述べた、なんらかの原因で骨盤神経が障害されると、脊髄への持続的な神経入力を生じて中枢での知覚過敏がもたらされる。一方、神経障害により末梢神経機能は低下しているため、腸管の生理的な刺激に対しての反応性は低下する。このように解釈すると、FAPSで推測される、中枢性の知覚過敏という仮説とも矛盾がない。いずれにせよ、生理的な刺激に対する知覚鈍麻と同時に、それを超える強い刺激に対しては正常な反応を示すという、内臓感覚機能の乱れがFAPSでは存在しており、これは病態を理解する上でのkeyと思われる。

下行性痛覚調節と中枢での痛覚処理異常

消化管からの痛みの神経信号は、そのまま脊髄から脳へと伝えられるわけではない。下行性痛覚調節系という神経機構が存在しており、脳へ伝えられる求心性信号がコントロールされている。この系は脳幹からのノルアドレナリン、セロトニン、オピオイド作動性の3つの神経系で構成され、脊髄後角レベルで、神経の興奮性を調節し、過剰な中枢

への神経入力を抑制している。線維筋痛症などの慢性疼痛性疾患では、この抑制調節系の障害が起きている可能性が指摘されており、FAPSでも同様な機序が考えられている。うつ病では中枢のセロトニン作動性神経の活動低下が認められ、FAPSではうつ病の合併頻度が高いという事実も、この仮説を支持している。

さらにこれらの痛覚調節系の活動性は、前帯状回などの辺縁系を中心とする大脳皮質からも、脳幹レベルでコントロールを受けている。辺縁系は腸管からの痛覚処理に深く関与し、また情動を司る部位でもあり、この領域の機能異常が、慢性疼痛性疾患で認められている。FAPSでも同じ状態であると考えれば、下行性痛覚調節系の機能不全による疼痛と、情動の異常という現象もうまく説明できるかもしれない。

FAPS と IBS

FAPS と IBS は、一般臨床で明確に区別できない症例がしばしば経験される。IBS の腹痛、内臓知覚過敏には末梢、中枢両方の異常が関与するが、症状が重症化するにつれて、中枢レベルでの異常が病態に深く関わるようになる³⁾。つまり重症の IBS では FAPS と同様な病態になっていることが推測される。実際、そのような IBS 患者の腹痛は、便通との関わりが乏しくなり、日常生活を障害する強い痛みであり、FAPS と共通点が多い。この事実より FAPS と IBS は単一の疾患であり、末梢知覚過敏が主たる病態の IBS に中枢レベルでの異常が加わり、やがて末梢の機序を凌駕するような中枢性の異常が認められる最重症の症例が FAPS であるという仮説が考えられる。しかし、FAPS の病初期で、IBS の診断基準を満たすような症例が存在するのかどうかという臨床データはなく、さらなる検討が必要であろう。

治療

一般的な内科医が本疾患の治療を完結するのは困難である。しかしながら、腹痛のために患者が受診する診療科は内科であり、また患者の大部分は、痛みと精神的因子の関連性を否定するので、すぐに精神科へ紹介するのは困難である。良好な医師患者関係を確立し、FAPS の病態を説明した上で、腹痛軽減のために精神的な治療が必要であることを理解してもらうというプロセスが必須である。検査で異常がないことを、ただ告げるだけでは、患者の納得は得られない。強い腹痛を来す自分の病気は、検査でもわからないやっかいなものであると患者は解釈しがちである。なぜ異常を認めないかを、FAPS の病態を含めて充分説明することが重要である。

FAPS の治療を開始する際には、まず治療目標を明確にする必要がある。慢性疼痛患者は、痛みの完全消失を期待する症例が多く、完璧を目指すことが症状悪化、持続の原因になっていることも多い。そこで治療は、日常生活に支障がないレベルの腹痛軽減を目指すことを理解させる。専門科への紹介は、慎重に行う。内科医との信頼関係が得られていない段階で紹介を提案すると、憤慨してドクターショッピングに陥ることもある。痛みのコントロールのために、内科とともに、精神科医にも治療チームの一員になってもらう

よう提案すると良い。精神科と一緒に内科医が診療するという形は、患者にも受け入れられやすい。また FAPS 患者は、痛みの治療のため、内科や救急外来を頻回に受診する。この時精神科医とのコミュニケーションがない場合、救急担当医は治療のために、麻薬性鎮痛薬を使用しがちであり、この場合患者は容易に依存に陥る。これを防ぐためにも、内科医、精神科医がチームで継続診療する形は望ましい。

治療の実際は、鎮痛効果を狙った TCA を中心とする抗うつ薬の投与と、認知行動療法や催眠療法など精神療法であるが、詳細は他書に譲る。

文献

- 1) Clouse RE, et al. : Functional abdominal pain syndrome. Third edition ed. Drossman DA, ed. Rome III The functional gastrointestinal disorders, Degnon Associates, McLean, Virginia, 2006:557-593.
- 2) Nozu T, et al. : Inadequate health care-seeking behavior of Japanese patients with functional gastrointestinal disorders: a preliminary survey. *J Gastroenterol* 37: 231-232, 2002.
- 3) Sperber AD, Drossman DA : Review article: the functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 33: 514-524, 2011.
- 4) 野津 司, 他 : 消化管機能異常症(Functional gastrointestinal disorders)の臨床的解析. *内科専門医会誌* 13: 713-718, 2001.
- 5) Okumura T, et al. : Chronic right lower abdominal pain due to lumbar ossification of the posterior longitudinal ligament. *Am J Gastroenterol* 107: 142-143, 2012.
- 6) Takada T, et al. : Diagnostic usefulness of Carnett's test in psychogenic abdominal pain. *Intern Med* 50: 213-217, 2011.
- 7) Lariviere WR, et al. : Heritability of nociception. III. Genetic relationships among commonly used assays of nociception and hypersensitivity. *Pain* 97: 75-86, 2002.
- 8) Nozu T, Kudaira M : Altered rectal sensory response induced by balloon distention in patients with functional abdominal pain syndrome. *Biopsychosoc Med* 3: 13, 2009.

機能的腹痛症候群の診断基準

以下の全ての項目があてはまること

1. 持続性あるいはほぼ持続性の腹痛
2. 痛みと生理的現象（摂食，排便，月経）との関連はないか，あったとしても希である
3. 日常生活に何らかの障害がある
4. 痛みは嘘（詐病）ではない
5. 痛みを説明するような他の機能的消化管障害の診断基準にあてはまらない

6ヶ月以上前から症状があり，最近3ヶ月は上記の基準を満たしていること

文献¹⁾より，和訳引用．

図 1

A. 結腸感覚は、末梢感覚神経の神経発火が、中枢に伝わることで知覚される。B. 末梢感覚神経の損傷が起きると、中枢に持続的な神経入力が生じ、中枢レベルで感作が誘導される。C: 一度この感作が生じると、末梢からの過剰な神経入力消失しても継続し、持続的な中枢性知覚過敏が成立する。

図 2

バロスタットを使用した直腸感覚機能評価。IBS では痛覚 (Pain) および最大許容閾値 (Maximum) が低下しているが、FAPS では健常者と差を認めない。* $P < 0.05$ vs. Control 文献⁸⁾より引用 (著作権は BioMed Central)。

図 3

健常者が痛みを自覚しない生理的な伸展圧 (10, 15, 20mmHg) を直腸に負荷して、感覚強度を visual analogue scale (VAS) で測定した。IBS では感覚強度が増加、FAPS では低下している (分散分析で 3 群間で有意差あり)。文献⁸⁾より引用 (著作権は BioMed Central)。

MCQ

1. 機能性腹痛症候群について正しいものはどれか。一つ選べ。
- (a) 腹痛は排便により悪化する
 - (b) 下痢，便秘を伴うことが多い
 - (c) 腹痛は食事で軽快する
 - (d) うつ病や不安障害を合併することが多い。
 - (e) 詐病を伴うことが多い。

答え (d)

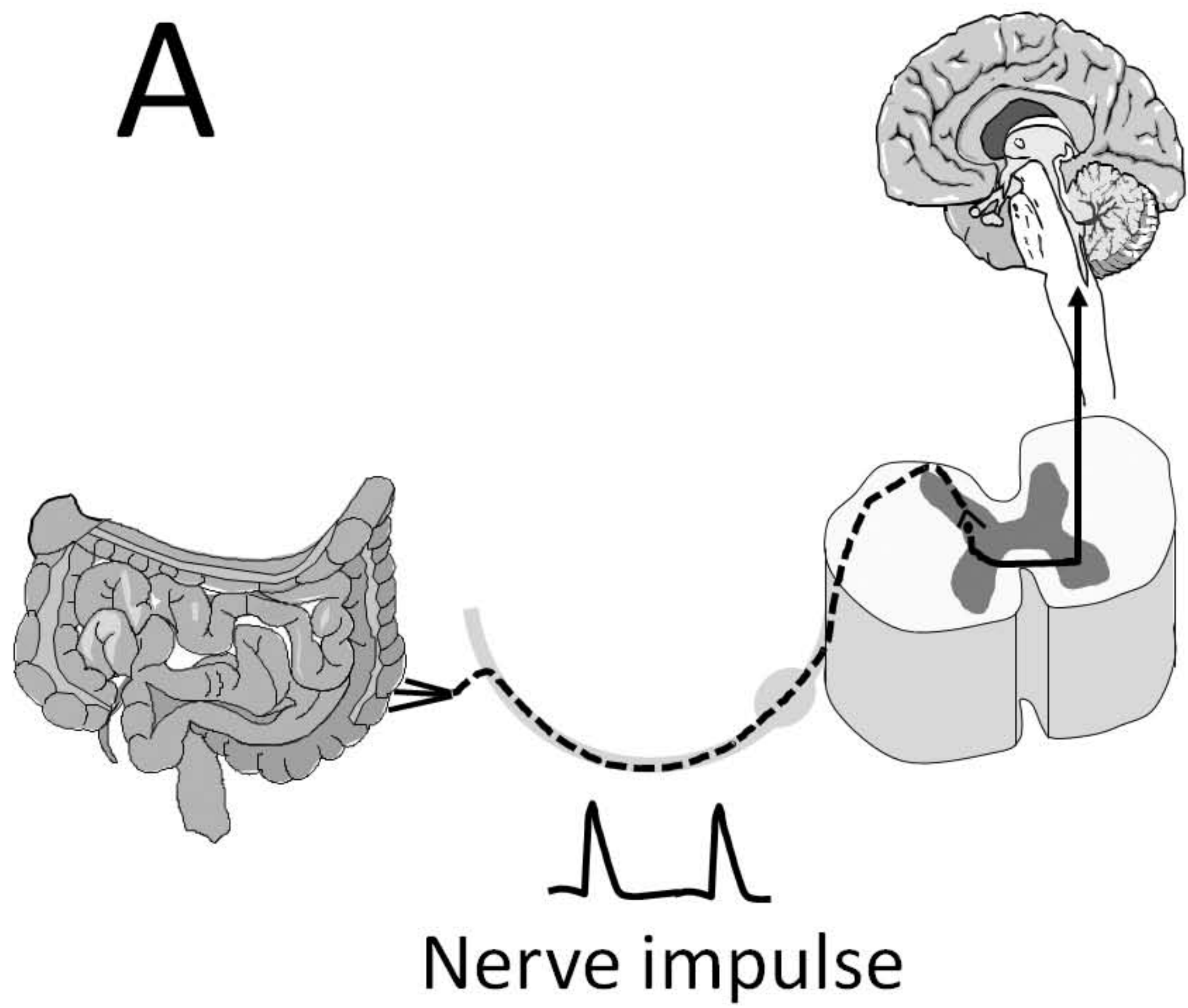
(a)，(b)，(c)痛みは，腸管機能との関連性が乏しいことが特徴である。(e) 詐病を否定することが診断に必要である。

2. 機能性腹痛症候群についてあてはまらないものはどれか。一つ選べ。
- (a) 中枢性の内臓知覚過敏の存在
 - (b) 神経障害性疼痛
 - (c) 麻薬性鎮痛薬の使用は控える
 - (d) 治療には三環系抗うつ薬が使われる
 - (e) 大腸の機能異常が腹痛の原因である

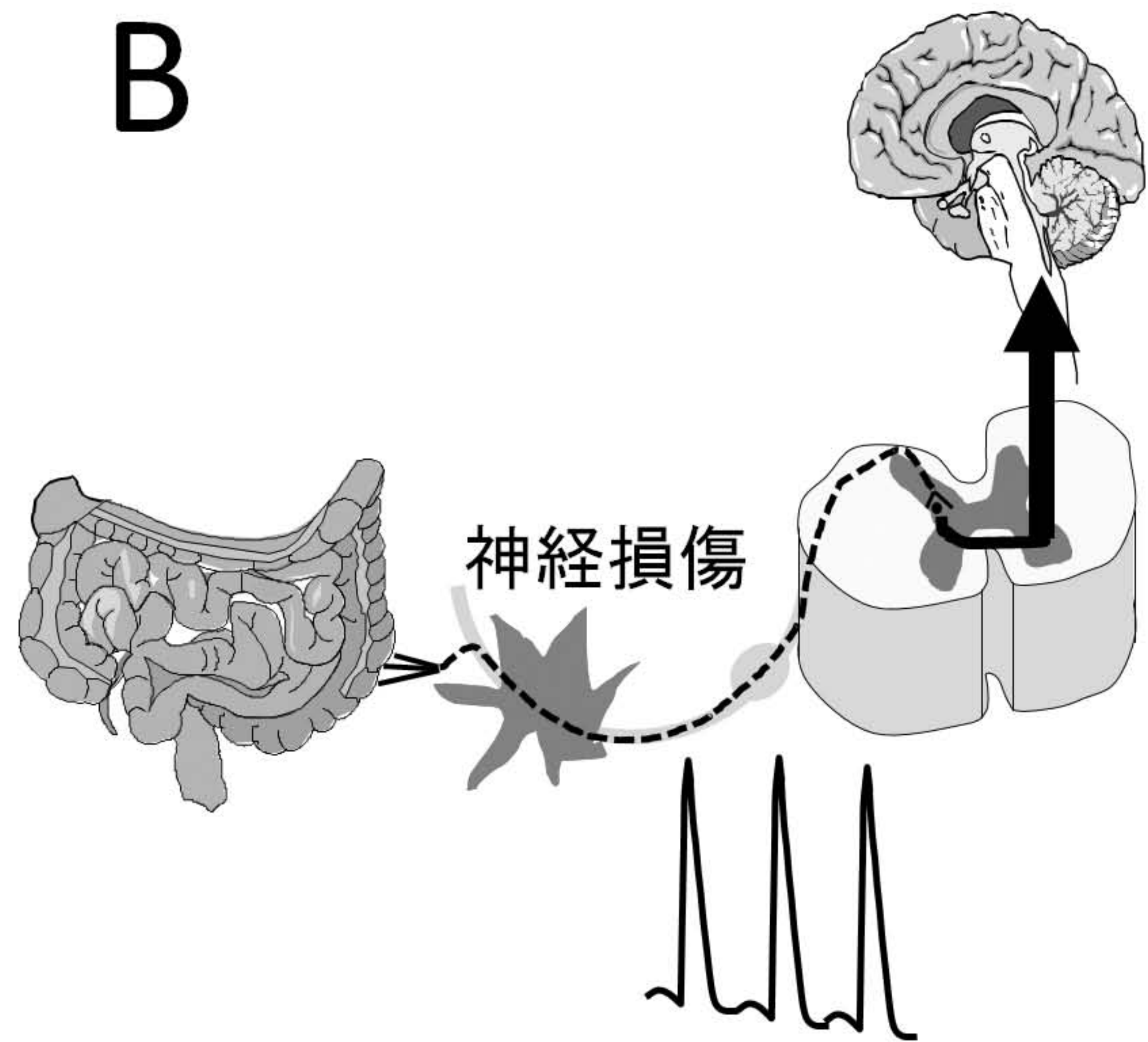
答え (e)

(a)，(b)推測される病態。(c)麻薬性鎮痛薬の使用は，容易に依存に陥る。(d)神経障害性疼痛に効果がある。(e)過敏性腸症候群の病態。機能性腹痛症候群の痛みは，消化管機能と関連が乏しいことが特徴である。

A



B



C

