Non-ulcer dyspepsia (NUD) 患者の空腹期運動と 消化管運動改善剤シサプリドの影響

群馬大学医学部 第一内科

関 口 利 和, 堀 越 勤, 西 岡 利 夫
草 野 元 康, 松 崎 勉, 河 村 修
宮 崎 誠, 菊 地 一 真

INTERDIGESTIVE MIGRATING COMPLEX (IMC) AND
EFFECT OF CISAPRIDE IN PATIENTS WITH
NON-ULCER DYSPEPSIA (NUD)

Toshikazu SEKIGUCHI, Tsutomu HORIKOSHI, Toshio NISHIOKA,
Motoyasu KUSANO, Tsutomu MATSUZAKI, Osamu KAWAMURA,
Makoto MIYAZAKI and Kazuma KIKUCHI

*The First Department of Internal Medicine, Gunma University School of
Medicine 3-39-15, Showa-machi, Maebashi, Gunma 371, Japan*

The 24-hr gastric and duodenal pressure measurement was performed in 5 patients with non-ulcer dyspepsia (NUD). The reduction of incidence of IMC and prolongation of the first appearance of IMC after evening meal were observed in NUD patients. The gastroprokinetic agent, cisapride 5 mg, 3 times a day for 7 days significantly increased the incidence of IMC and shortened the time before the first appearance of IMC after evening meal. This result indicates that in NUD patients impaired gastrointestinal motility is present in fasting phases and cisapride may be useful for correcting motility disorders.

Key words: 24-hour motility monitoring, non-ulcer dyspepsia (NUD), interdigestive migrating complex (IMC), cisapride

緒

古くから欧米においては、腹部症状を訴えるにもかかわらず上部消化管に潰瘍性病変を伴わない患者について non-ulcer dyspepsia (NUD) という診断名が頻用されていた。しかしその定義は研究者により様々であり、現在も除外診断として用いられている。1988年に American Gastroenterology Association (AGA) の Working party が新しい定義を提唱している (Colin-Jones, 1988)。すなわち、dyspepsia とは上腹部痛、胸骨後方部痛、不快感、胸やけ、悪心、嘔吐、あるいは上部消化管に関連していると考えられる諸症状とされ、NUD とはそれら

言

が4週間以上持続し、運動(exercise)には関連なく、局所病変や、全身疾患が見いだされないものとされている。これに対して、消化性潰瘍、逆流性食道炎、胃癌、胆石などルーチン検査で診断される dyspepsia は organic dyspepsia としている。

一方、本邦においては、胃癌の発生が高率であり、その発見、撲滅に主眼がおかれていたため、X線診断、内視鏡診断、組織診断などの形態学が発展してきた。さらに近年では腹部超音波やCTなどの画像診断も普及してきた。そしてさまざまな腹部症状を訴えるがこれら諸検査

でも、なんら器質的疾患を見いだせない場合には“慢性胃炎”や“腹部不定愁訴症候群”または“慢性膵炎”などと診断され、それぞれの治療が施されていた。

1970年代から、内圧測定法やラジオ・アイソトープ法などの消化管運動測定法が発達し、以来 NUD 患者においては様々な消化管運動障害との関連が報告されるようになり (Rees *et al.*, 1980; Petersen, 1982; Waldron *et al.*, 1991), 特に食後期における胃前庭部の運動低下による胃排出の遅延が注目されている (Rees *et al.*, 1980). NUD 患者の約 3/4 になんらかの消化管

運動障害を認めたとする報告もあり (Malagelada *et al.*, 1985), NUD 患者の消化管運動を理解することはその病態の解明に重要なことと思われる。

本試験では、NUD の病態を空腹期運動から検討を加え、とくに胃から発現する Phase III (interdigestive migrating complex, IMC) の出現頻度および出現までの時間を観察し、あわせて食後期の運動及び空腹期の運動を生理的に賦活する消化管運動改善剤シサプリド (アセナリン®) の NUD 患者の空腹期運動に与える影響について検討した。

対象および方法

対象は、消化器症状を訴え当科に受診したが、器質的疾患は除外された NUD 患者 5 例 (男 4 例, 女 1 例, 平均年齢 57.6 ± 6.9 歳) とした。胃・十二指腸の運動測定は図 1 に示すように 2 つの内圧測定トランスデューサー (MIKRO-TIP Catheter Pressure Transducer, MPC-500 及び SPC-340, Millar Instrument Inc, USA) を用い、胃及び十二指腸の運動を 24 時間測定した。内圧の電気的信号はホルター式計測器 (HR-10J, TEAC, 東京) の増幅器を通じて、カセットテープに収録し、検査終了後再生用レ

コーダに記録した。検査の手順は午後 5:00 に鼻腔より一束としたセンサーカテーテルと pH 電極を挿入し、X 線透視下で図 1 の A または B のごとく誘導した。第 1 回の 24 時間消化管運動、pH 測定後、シサプリド 5 mg を 1 日 3 回 7 日間経口投与し、投与 7 日目に同じ方法にて胃および十二指腸の運動を測定した。推計学的処理は胃から発現する IMC (Gastrointestinal IMC, 以下 GI-IMC) の発現頻度と夕食後初回の GI-IMC が発現するまでの時間について、投与前と投与後につき paired *t*-test により検定

Fig. 1. Schematic diagram of 24-hr pH and motility recording sites
Micro-transducers for intraluminal pressure were positioned in gastric antrum and duodenal bulb
A: pH electrodes in esophagus and stomach
B: pH electrodes in stomach and duodenum

し、 $p < 0.05$ の場合を有意差ありとした。

結

図2は同一症例のシサプリド投与前の24時間食道、胃内のpH、及び胃・十二指腸の運動の高速（上段）及び低速（下段）記録である。24時間測定中、胃から強収縮が起こり十二指腸に伝播するGI-IMCが4回、十二指腸からおこる強収縮運動 Intestinal-IMC (I-IMC) が1回観察された。シサプリド 15 mg/日投与7日目に同一症例で同様に pH、消化管運動を測定した結果 GI-IMC が6回、I-IMC が1回観察された（図3）。

全症例につき IMC の発現頻度をシサプリド

果

投与前後で比較したものを図4に示す。その発現頻度は、投与前は0～4回（平均 2.3 ± 1.7 回）であったのに対し、投与後は2～6回（平均 4.0 ± 1.5 回）とシサプリドはIMCの発現頻度を有意に増加させた。

また夕食後 IMC 発生までに要する時間を図5に示す。投与前は、夕食後初回 IMC 発現まで平均 7.4 ± 0.5 (SD) 時間であったものが、投与後は、 5.4 ± 0.6 (SD) 時間と、シサプリドにより有意な短縮がみられた。

考

IMC の生理的な意義はいまなおその詳細は不明であるが、強収縮運動が肛門側に伝播し、食

察

物残渣や腸管の脱落上皮などを肛門側へ運搬することにより腸管の housekeeper と考えられ

Fig. 2. An example of 24 hr monitorings in a patient with NUD before cisapride administration
The upper recording: high speed recording of a part of the lower recording

Fig. 3. GI-IMC: gastrointestinal IMC, I-IMC: intestinal IMC

The recordings of the same patient as Fig. 2 on the 7th day of cisapride administration. The frequency of GI-IMC appearance increased from 4 to 6 during 24 hr period. Moreover, the initiation time of the first GI-IMC after the evening meal was shortened from 7.4 hours to 5.6 hours to 5.6

Fig. 4. Frequency of GI-IMC appearance over 24-hour-comparison before and after the cisapride administration

Fig. 5. Initiation time of GI-IMC appearance after the evening meal before and after the cisapride administration

ている (Code *et al.*, 1974). IMC 前の phase II では胆汁や膵液の分泌も亢進し (Vantrappen *et al.*, 1979; Owyang *et al.*, 1983), これらは腸管の洗浄剤とも考えられているが, 胆汁中の電解質やビリルビン濃度なども IMC 前後で変化しており (Itoh *et al.*, 1981), 胃や小腸のみならず胆嚢や膵臓なども次の食事の準備をしているものと考えられる。

Vantrappen ら (1977) は IMC の欠如した患者では小腸内細菌の overgrowth を認めたとし, また薬剤を用いて IMC の発現を抑制するとやはり腸内細菌の overgrowth を認めたとする報告もある。ヒトの IMC は胃から発現する GI-IMC と十二指腸から発現する I-IMC との 2 種類が観察される。前者は胃収縮運動に伴い胃酸が十二指腸に流出されるが, I-IMC は胃酸の排出を伴わない (西岡ら, 1981)。また, GI-IMC は健常人に頻発するが, 胃潰瘍や十二指腸潰瘍では発現頻度は低下し, I-IMC の発現比率が高くなると報告されている (Sekiguchi *et al.*, 1985)。また, GI-IMC の出現が低下することによって, 1) 空腹期に分泌された胃液や逆流した胆汁, 食物残渣などの胃内容物の停滞による症状, 2) 胃・小腸の housekeeping 作用欠如による bacterial overgrowth による症状, 3) 胆汁組成の変化に伴う消化不良などによる症状, 4) 胆汁や膵液の分泌不全による胆嚢や膵臓由来の症状などが生じる可能性があると考えられる。また, 幽門機能不全を伴う場合, I-IMC の頻発は, 上記に加えて, 胆汁・膵液などの十二指腸液の胃内逆流 (duodenogastric reflux) をもたらすものと考えられ, GI-IMC の発現頻度に比し, I-IMC の発現頻度が高くなることは, 上部消化管が病的状態にあると推定され, IMC 発現様式と腹部症状とは密接な関連を有するものと思われる。

筆者らは, NUD 患者の空腹期運動について検討し, 患者の 77% に GI-IMC の発現頻度の減少や消失をみたと報告した (草野ら, 1990)。今回の検討においてもシサブリド投与前測定時では NUD 患者の GI-IMC の発現は 24 時間で 0~4 回 (平均 2.3 ± 1.7 回) であり, 同じ方法に

よる無症状者 (対照群 8 例) のそれは 0~7 回 (平均 2.8 ± 2.3 回) の成績 (Sekiguchi *et al.*, 1991) に比し, 発現頻度に有意の差は認められないものの, NUD 患者で GI-IMC の発現回数がより少数であった。また夕食後 GI-IMC 発現までに要する時間も無症状対照群では 6.2 ± 2.4 (SD) 時間と, NUD 患者で遅延がみられ, 夕食摂取から空腹期運動への移行に要する時間の延長がみられた。NUD 患者には胃排出遅延の報告 (Jian *et al.*, 1985; Rees *et al.*, 1980) があり, 食後期運動の低下が示唆されている。今回の NUD 患者の食後期から空腹期への移行が対照群に比べて遅れていたことは, この食後期運動の低下により胃排出は遅延し, 食物の胃内停滞時間が延長しているので, 現象として空腹期運動の発現が遅延したものと考えられる。

NUD 患者の症状と上部消化管運動の異常との関連性については functional dyspepsia の概念 (Camilleri *et al.*, 1986) 以来注目され, 食後の胃排出および小腸移行能の遅延がみられるとの報告 (Waldron *et al.*, 1991), また, 食後期の胃前庭部蠕動の減弱や小腸の phasic contractions の異常が指摘されている (Malgelada *et al.*, 1985)。胃筋電図によっても, 原因不明の悪心, 嘔吐を訴える患者に, いわゆる dysrhythmia や tachygastria が認められたとの報告もある (You *et al.*, 1984; Geldof *et al.*, 1986)。また, 今回の NUD 患者にみられた IMC 発現様式の異常は, NUD に特異なものでなく胃潰瘍や十二指腸潰瘍, 逆流性食道炎患者にも認められ (Sekiguchi *et al.*, 1991), 伝播様式の異常は慢性特発性偽性腸閉塞患者のそれ (茂木ら, 1989) と酷似している。すなわち, 消化管運動障害が根底に存在する疾患は IMC の発現頻度やパターンに異常が認められると考える。

NUD 患者の症状は, 食欲不振, 腹部膨満感, 心窩部痛, 悪心・嘔吐などであり, 空腹期における症状は少ないとされているが, 消化管運動は食後期と空腹期とは発現様式は異なっている, 運動機能としては関連性が密であり, 区別できるものではないと考える。すなわち, 食後期に異常があれば, 空腹期にも異常を示し, 空

腹期の IMC の発現様式に異常が認められれば、食後期も含む消化管運動障害が指摘され、NUD 患者における消化管運動異常は症状と直接関連性がなくとも基本的に常時存在しているといえよう。

今回、消化管運動改善剤シサプリドにより IMC の発現頻度の増加ならびに夕食後初回発現までに要する時間の短縮がみられた。シサプリドは、消化管の筋層間神経叢からのアセチルコリン遊離を促進することにより、食道から大

腸までの消化管運動を生理的に賦活調整する。そして食後期では食後期運動を (Jian *et al.*, 1985), 空腹期には空腹期運動を亢進すると報告されている (西岡ら, 1986)。

NUD の患者では、食後期のみならず空腹期の運動にも異常が認められたことより、シサプリドのように消化管の運動を全般的に改善する薬剤は NUD の治療に有用であると考えられる。

ま と め

NUD 患者 5 例において 24 時間消化管運動を測定し、空腹期運動について検討を加え、以下の知見を得た。

1) NUD 患者では胃から発現する IMC (phase III) の頻度の低下傾向および夕食後初

回発現までに要する時間の延長を認めた。

2) 消化管運動改善剤シサプリドは NUD 患者の胃から発現する IMC の出現頻度を有意に増加させ、夕食から初回 IMC 発現までの時間を短縮させた。

文 献

- Camilleri, M., Malagelada, J.R., Kao, P.C. and Zinsmeister, A.R. (1986). Gastric and autonomic responses to stress in functional dyspepsia. *Dig. Dis. Sci.* **31**: 1169-1177.
- Code, C.F. and Schlegel, J.F. (1973). The gastrointestinal interdigestive housekeeper; motor correlates of the interdigestive myoelectric complex of the dog. Proceedings of the Fourth International Symposium on Gastrointestinal Motility, ed. by E.E. Daniel, Mitchell Press, Vancouver, pp. 631-634.
- Colin-Jones, D.G. (1988). Management of Dyspepsia: Report of a working party. *Lancet*, **1**: 576-579.
- Geldof, H., Van der Schee, E.J., Van Blankenstein, M. and Grashuis, J.L. (1986). Electrogastrographic study of gastric myoelectrical activity in patients with unexplained nausea and vomiting. *Gut*, **27**: 799-808.
- Itoh, Z. and Takahashi, I. (1981). Periodic contractions of the canine gallbladder during the interdigestive state. *Am. J. Physiol.* **240**: G183-189.
- Jian, R., Ducrot, F., Piedeloup, C., Mary, J.Y., Najean, Y. and Bernier, J.J. (1985). Measurement of gastric emptying in dyspeptic patients; effect of a new gastrokinetic agent (Cisapride). *Gut*, **26**: 352-358.
- 草野元康, 関口利和 (1990). 空腹期の運動と NUD. *Pharma. Medica.*, **8**: 43-49.
- 西岡利夫, 関口利和, 小暮道夫ほか (1981). ヒト胃十二指腸運動と十二指腸内 pH との関連に関する研究. *日本消化器病学会誌* **78**: 2065-2073.
- 西岡利夫, 関口利和, 町田守也ほか (1986). シサプライドのヒト上部消化管運動に及ぼす影響. *日本平滑筋誌* **22**: 103-112.
- Malagelada, J.R. and Stanghellini, V. (1985). Monometric evaluation of functional upper gut symptoms. *Gastroenterology*, **88**: 1223-1231.
- 茂木文孝, 小暮道夫, 関口利和, 道又敏夫, 竹沢二郎, 飯塚明男, 町田守也, 堀越 勤, 松崎 勉, 草野元康, 西岡利夫, 小林節雄, 遠藤範之 (1989). 慢性特発性偽性腸閉塞症の 1 例. *日本消化器病学会雑誌* **86**: 798-802.
- Owyang, G., Achem-Karam, S.R. and Vinik, A.I. (1983). Pancreatic polypeptide and intestinal

- migrating motor complex in humans. Effect of pancreaticobiliary secretion. *Gastroenterology*. **84**: 10-17.
- Petersen, H. (1982). Further investigations and treatment of non-ulcer dyspepsia. *Scand. J. Gastroenterol.* **79**(Suppl): 130-134, 1982.
- Rees, W.D., Miller, L.J. and Malagelada, J.R. (1980). Dyspepsia, antral motor dysfunction and gastric stasis of solids. *Gastroenterology*. **78**: 360-365.
- Sekiguchi, T., Nishioka, T., Kogure, M., Kusano, M., Sugiyama, M., Fukagawa, H. and Kobayashi, S. (1985). Difference of interdigestive gastroduodenal motility and duodenal pH between duodenal and gastric ulcer patients. *Jap. J. Smooth. Muscle. Res.* **21**(Suppl): 113-124, 1985.
- Sekiguchi, T. (1991). Interdigestive migrating complex in health and disease in 24-hour recordings. In: *Gastrointestinal function: regulation and disturbances vol. 9*, ed. by Y. Kasuya, M. Tsuchiya, F. Nagao, Y. Matsuo, Excerpta Medica, Tokyo, pp 33-45.
- Vantrappen, G., Janssens, J., Hellemans, J. and Ghooys, Y. (1977). The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J. Clin. Invest.* **59**: 1158-1166.
- Vantrappen, G., Peeters, T.L., Janssens, J. (1979). The secretory component of the interdigestive migrating motor complex in man. *Scand. J. Gastroenterol.* **14**: 663-667.
- Waldron, B., Cullen, P.T., Kumar, R., Smith, D., Jankowski, J., Hopwood, D., Sutton, D., Kennedy, N. and Campbell, F.C. (1991). Evidence of hypomotility in non-ulcer dyspepsia: a prospective multifactorial study. *Gut*. **32**: 246-251.
- You, C.H. and Chey, W.Y. (1984). Study of electromechanical activity of the stomach in humans and in dogs with particular attention to tachygastria. *Gastroenterology*. **86**: 1460-1468.