トピックス

I. FGIDの基本的知識

1. 疫学

大島 忠之 三輪 洋人

要 旨

機能性ディスペプシア (FD) と過敏性腸症候群 (IBS) に代表される機能性消化管障害 (FGID) は、慢性的・再発性に消化器症状が持続するにもかかわらずその症状を説明できる器質的疾患がないものと定義され、腹部症状でプライマリケアを受診する患者の中でかなりの頻度を占める。Rome III基準で一般成人に占める割合は、FDで8.5~20.2%、IBSで10.9~19.9%と報告され、女性に多い。症状は消退することがあり、遺伝的因子、環境因子の関与も指摘されている。

〔日内会誌 102:4~10, 2013〕

Key words 機能性消化管障害, 有病率, 性差, 遺伝子多型

はじめに

機能性消化管障害 (functional gastrointestinal disorders : FGID) は、慢性的・再発性に消化器症状が持続するにもかかわらずその症状を説明できる器質的疾患がないものと定義される。その代表に機能性ディスペプシア (functional dyspepsia : FD) と過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome : IBS) が挙げられる。FGIDの特徴としてそれぞれの病態と一対一対応できる特異的な検査所見がなく、いくつかの機能性疾患が合併することから症候群として診断や治療が行われている。また患者の症状からそれぞれの診断が定義されるため、症状の解釈や表

現の仕方が国や地域によって微妙に異なる可能性がある。一方、近年その病態が徐々に明らかとなることで定義や診断基準の改訂がなされ、徐々に診断体系が整備されつつある。本稿では、これまでの本邦と欧米におけるFGIDの疫学的データについて概説し、最近話題となっている遺伝的側面についても触れたい。

1. 有病率

上腹部症状 (ディスペプシア症状) は、逆流性食道炎や胃十二指腸潰瘍、癌などの器質的疾患によって発生することは周知の事実であるが、ディスペプシア症状の原因として器質的疾患のないFDはかなりの割合を占めている¹⁾。El-Sserag

兵庫医科大学上部消化管科

Functional Gastrointestinal Disorders (FGID) : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : I. Basic Knowledge of Functional Gastrointestinal Disorders (FGID) ; 1. Epidemiology of FGID.

Tadayuki Oshima and Hiroto Miwa : Division of Upper Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Japan.

表. Rome III基準を用いたディスペプシア, FDとIBSの疫学調査

報告者	年	調査数	対象集団	調査国	年齢	有病率 (%)						UD/FD (%)*	
						UD	FD	EPS	PDS	IBS	合併	男	女
Wang A	2008	3,014	一般病院	中国	18~97	—	20.2	—	—	15.9	5.0	18.6	21.1
Aro P	2009	1,001	一般成人 (手紙)	スウェーデン	20~80	20.2	15.7	5.2	12.2	—	—	13.5	26.5
Barzkar M	2009	18,180	一般成人 (インタビュー)	イラン	16~80	8.5	—	—	—	8.3	—	6.1	10.9
Zagari RM	2010	1,033	一般成人 (手紙)	イタリア	28~80 以上	15.1	11.0	8.8	6.3	—	—	12.5	17.8
Kaji M	2010	2,680	健診	日本	平均約 40	10.0	—	—	—	14.2	3.4	—	—
Mak AD	2012	2,011	一般成人 (電話)	中国	15~65	8.0	—	0.9	6.9	—	—	6.9	8.9
Miwa H	2012	15,000	一般成人 (インターネット)	日本	20~79	6.5	—	—	—	14.0	3.0	女性に多い	
Choung RS	2012	3,517	一般成人 (手紙)	米国	平均 61	9.8	—	—	—	19.4	5.2	6.2	12.8
Matsuzaki J	2012	8,038	89%白人 一般成人 (インターネット)	日本	20~65	12.8	7.0	2.3	6.2	—	—	6.6	7.3
												IBS (%) *	
Jung HK	2007	2,273	一般成人 (手紙)	米国	33~93	—	—	—	—	11.1	—	7.9	13.9
Miwa H	2008	10,000	一般成人 (インターネット)	日本	=>20	—	—	—	—	13.1	—	10.7	15.5
Gomez Alvarez DF#	2009	558	一般成人	コロンビア	18~60	—	—	—	—	19.9	—	—	—
Kubo M	2011	2,717	健診	日本	平均約 40	—	—	—	—	13.5	—	10.5	19.3
Miwa H	2012	15,000	一般成人 (インターネット)	日本	20~79	6.5	—	—	—	14.0	3.0	12.7	15.4

UD: ディスペプシア症状, FD: 機能性ディスペプシア, EPS: 心窩部痛症候群, PDS: 食後愁訴症候群, IBS: 過敏性症候群
 —: 不詳. *: 性別の有病率 (%), 論文内データより計算したものを含む. #: スペイン語論文 (英文抄録のみ).

らは, 1976 年から 2002 年のメタ解析でディスペプシア症状の頻度は, 10~40% であるが, 逆流症状を除くと 5~12% であると報告している. 1999 年に発表された Rome II 基準では, 胸やけを含む逆流症状は FD の定義から除外され IBS 症状があると FD ではなく IBS に分類されているが, この胸やけ症状や IBS 症状の合併が FD に含まれているかどうかで有病率が異なってくる. Kawamura らは, この Rome II 基準を用いて, 健診受診者で器質的疾患を除外したうえで検討すると, FD は約 13% であると報告している. Shaib らは, 内視鏡検査で器質的疾患を除外し, さらに GERD 症状を除外すると, FD の頻度は 15% であると報

告した.

現在, FGID の診断基準として用いられている Rome III 基準での FD の頻度は, 8.5~20.2% と報告されている (表)²⁾. Hongo ら³⁾ は, ディスペプシア症状のある患者に器質的疾患の有無を検索し, 器質的疾患は 9% (90 人/1,027 人) にしか認めず, 器質的疾患のない上腹部症状を訴えた方のうち 28% は一週間以内に症状が消失したと報告している. すなわちディスペプシア症状患者のうち約 60% は FD 患者の可能性があるということになる. また Okumura ら⁴⁾ は, 大学病院に腹部症状を主訴に来院した患者で 21% (170 人/818 人) が FD であったと報告した.

トピックス

図 1. 日本における推定ディスペプシア有症状者割合

最近われわれは、インターネットを介して性・年齢を均等に全国 2,500 人にディスペプシア症状の調査を行い、登録パネルと平成 21 年の人口推計から 20 歳から 74 歳のディスペプシア有病率を推定すると 21.9% で、医療機関を受診しているのは 5.7% であった(図 1)。これはこれまでのディスペプシア有症状者の 1/4 しか医療機関を受診していないという状況に合致するデータであった。インターネット調査は、被検者がインターネットを使用している必要があるが、現在の普及率は目覚しく、性・年齢の偏りをデータ集積時に補正することで一般成人の有病率を容易に反映させることができ、非常に有用であると思われた。

IBSは腹痛と便通異常が慢性的に持続する機能性疾患で、メタ解析により北米での頻度は、10～15%と想定されている。一方本邦では、KanazawaらがRome II基準を用いて、14.2%の頻度と報告し、川島らは、Rome II基準での本邦のIBS有病率をまとめて6.1～35.5%と報告している。Rome III基準を用いた検討では、10.9～19.9%と報告され²⁾、Miwa⁵⁾は、有病率13.1%、男性10.7%、女性15.5%と報告し、同じ集団でRome II基準でのデータと比較すると、Rome IIIの方がより患者の拾い上げに良いと報告した。

FGIDの有病率に影響を与える因子としては、調査環境、症状期間の定義や器質的疾患の除外の精度が挙げられる。FDやIBSの診断にRome

II基準では12カ月、Rome III基準では6カ月以上前から症状があることが定義されているが、この有症状期間をどう定義するだけでも有病率は変化しうる。本邦では、有症状者が比較的早期に医療機関を受診する傾向にあり、症状期間が短いことだけがRome III基準に合致しないディスペプシア患者が多くみられる⁶⁾。また本来FGIDの診断には、しっかり器質的疾患を除外することが必須であるが、一般成人における真のFGIDを疫学調査することは極めて困難である。なぜなら多数の一般成人で真に器質的疾患を除外して調査すること自体困難であるためである。さらに一般診療では、医院（クリニック）や病院ごとに行うことの出来る検査が異なるため完全に器質的疾患を除外することが時に困難であり、訪れる患者の特性も異なる。以上のことを考慮してFGIDの疫学データは解釈すると良い。

2. 疫学的因子

1) 年齢・性差・病型

ディスペプシアについてはTalleyらが、一般成人における有病率に男女差はないと報告し、本邦で金子らも外来患者でNUDの患者の男女差はないとしている。Rome II以前の診断基準を用いたものやRome基準を用いていない検討では、おおむね差がないという報告が多い。一方、Schlemperらはオランダと本邦でFD症状を7日以上訴えたものの検討を行い、本邦では男性11%、女性26%にNUDを認め、オランダでは男性12%、女性21%と両国間に違いはないが、女性が約2倍の頻度であった。他にもベルギーの外来患者やアイスランドの一般成人の検討で女性に多いとの報告がなされており、Ahlawatらはメタ解析で、女性に多いと報告した。このように地域や調査条件の違いが容易に結果に影響を与えていると思われた。

IBSについては、約2/3が女性で、女性の有病

率は14~24%といわれている。欧米では2:1で女性に多い理由として女性の場合、性ホルモンの変動がIBS症状に影響を与える可能性があり、月経の前に症状が強くなること、直腸感受性が高くなるなどの報告がある。しかし、日本では欧米ほどの性差はないといわれてきた。

最近のRome III基準に準拠した本邦や海外報告では、表に示すごとくFGIDはおおむね女性に多いと言えそうである。

病型については、本邦のディスペプシア症状患者の調査では、健診受診者で食後愁訴症候群 (postprandial distress syndrome : PDS) が17%程度で多いと報告されて、Rome III基準を用いた最近の報告でもPDS 6.2%、EPS 2.3% とやはりPDSに多い⁷⁾。一方IBSの病型はほとんどの報告で、男性は下痢型、女性は便秘型が多いとされている⁸⁾。Rome III基準を用いた報告でも、男性では、下痢型 47%、便秘型 9%、混合型 44%であった⁵⁾。年齢は、20~30代に最も多く、年齢が高くなるにつれて減少する傾向を認めた。医学、看護学部生での検討では、IBSの有病率は35.5%と高値で、IBS症状を有する学生は、不安・抑うつ傾向が強く、ストレスがIBS症状の発生に関与していると考えられた。さらに海外の報告では、人種、教育レベル、収入によってもこの有病率が異なると言われている。

2) 人種・地域差

ディスペプシア症状の有病率を検討したDomestic International Gastroenterology Surveillance study (DIGEST) によると、世界10カ国で消化器疾患に関する実態について5,581人の一般人を対象にアンケート調査が行われ、調査直前の3カ月間に上腹部愁訴を自覚した人の割合は、全体で41%、アメリカで60%、本邦で26%と日本の有病率は相対的に低い状況であった。一方、オーストラリアや中国の一般成人におけるディスペプシアの頻度は、24.4%、23.5%と報告されている。これらのデータから地域差があ

ることが伺えるが、検討によって器質的疾患の除外が十分に行われておらず、症状頻度についての定義も異なる。また国や地域で症状の解釈が微妙に異なる可能性もある。さらにRome III基準が定められる以前のデータと現在のRome III基準に従ったFDのデータについても診断基準が異なるため直接比較することは難しい。

またアメリカで行われたFDの検討では、人種間で差を認めなかった。一方、IBSでは人種が有病率に影響を与える可能性が報告され、米国の白人の有病率が13.1%であったのに対して、アフリカ系では7.9%で有意に低かった。

3) 食事との関連

FDでは1日3回の規則正しい生活をしていない確率が高く、女性では、脂肪、糖、ビタミンC摂取が有意に低いと報告されている。しかし、食事摂取パターンに変化はないとの報告もあり一定した見解が得られていないのが現状である。またこれらの食事摂取パターンが、症状発現の原因なのか、あるいは症状を抑制するための回避行動なのかは、明らかとなっておらず今後の検討が必要である。

IBSでは、乳製品が下痢を助長し、高脂肪食、香辛料、コーヒーなどは注意する必要がある食品であると考えられているが、十分なエビデンスがないのが現状である。

4) 遺伝的因子・環境因子

2004年にヒトの全ゲノム配列が明らかとなり、今やその個性や疾患感受性に関わる遺伝子多型が悪性腫瘍や高血圧、心身症など多くの疾患で報告され、さらに薬物代謝にも関わっていることが明らかとなってきている。すなわち塩基配列が1つ異なるだけで翻訳蛋白には機能変化あるいは発現変化が起こることは十分に考えられ、その変化が疾患発症や治療に影響を及ぼすことが徐々に明らかとなってきた。

FGIDの領域でも、近年この遺伝子多型のかかりが明らかとなってきた。元々症候群的な疾

トピックス

図 2. FDにおけるGNβ3C825T遺伝子多型

患を遺伝子で説明することは困難かと思われたが、実際、環境因子だけでなく遺伝的要因がその発症に関与していることが双生児の検討から明らかとなっている。Levyらは、双生児 6,060 組を解析し、IBSの一致率が二卵性 (8.4%) に比べて同一遺伝子を持つ一卵性 (17.2%) で有意に高いことを報告した。すなわち IBS 発症に関わる遺伝子が存在することを示している。FD においても家族集積があることが報告されている。IBS に関わる遺伝子としては、*Serotonin transporter (SERT)* の 5-HTTLPR, *tumor necrosis factor (TNF)-α*, *IL-10* などの遺伝子多型が挙げられる。5-HTTLPR 遺伝子多型は女性の下痢型 IBS との関連が報告されている。セロトニンは、消化管や脳、神経細胞に存在し、消化管運動や知覚に重要な役割を果たしている。SERT はそのセロトニン量を調節するが、SERT 発現量の少ない s/s 型ではセロトニンの再取り込みが l/l 型に比べて約 1/2 と弱い。この遺伝子は、不安遺伝子とも呼ばれ、健常者でも人種によって明らかに遺伝子型頻度が異なり、欧米と日本で比較すると日本人では

圧倒的に s/s 型が多く、それ自体が人種の気質的な違いを表している可能性もある。従って遺伝子多型の解釈には、病態による違いと同時に人種による要因もあることを知っておく必要がある。

FD については 2004 年に始めて Holtmann らが GNβ3 の遺伝子多型：GNβ3C825T で CC 型がオッズ比 2.2 で FD 発症に関わると報告した (図 2A)。G 蛋白は、細胞膜上の受容体として重要な役割をしており、この機能障害は、様々な細胞内シグナルに影響を与え、この遺伝子多型は高血圧などにも関与していることが明らかとなっている。Camilleri らは Rome II 基準の潰瘍型と、運動不全型で GNβ3C825T 遺伝子多型を検討すると、TT 型と CC 型が FD 群で有意に多く、運動不全型でオッズ比が高値であると報告した。われわれは、本邦におけるこの多型の関与を検討したところ、興味深いことに FD 全体では、差を認めなかったが、心窩部痛症候群 (epigastric pain syndrome : EPS) において TT 型がオッズ比 2.0 で有意であった⁹⁾ (図 2B)。また Tahara らは *Helicobacter pylori*

図 3. FDにおける5-HTTLPR遺伝子多型

陰性者でTT型が, FD発症に関連していることを報告した. オランダからの報告でもTT型が, オッズ比 1.6 でFD発症に有意に関連していた. GNB3C825T遺伝子多型についてはIBSでも検討されているが, これまでの検討ではこの多型にIBSとの関連は認められていない.

さらにわれわれはSERTの5-HTTLPR遺伝子多型をFD患者で検討したところ, s/s型がオッズ比 2.32 でPDS発症に有意に関連していた¹⁰⁾(図3B). 一方, Camilleriらやvan Lelyveldらの検討ではSERT遺伝子多型については有意差は認められていない(図3A). これも人種によるアレル頻度の違いが影響している可能性が考えられる. FD全体では唯一TRPV1G315Cの遺伝子多型がCC型がオッズ比 0.4 で症状発現抑制に関与していることが報告されている.

以上から遺伝的素因がFGIDの発症に関与していることが明らかとなっているが, 環境因子も影響があるといわれており, 両親がIBSであると子供のIBS発症リスクが高まるといわれている.

すなわち遺伝だけでなく親の行動による影響があることを示している. 幼少時の性的・身体的虐待がIBS発症や増悪に関与しているとも報告されており, これも親からの影響のひとつと思われる.

いずれにしてもこれまでの遺伝子多型解析から得られるオッズ比はせいぜい2から3程度であり, この遺伝的因子と他の背景因子がどのように関わりがあるのかについて今後更なる検討が必要である.

3. 経時的変化

FDの自然経過に関する報告では, 数年で約50%に症状消失をみるといわれている. IBSについても, 1年後には約40%で診断基準を満たさなくなると報告されている.

Halderらは, ミネソタ州の住民でFGIDの疫学調査を12年にわたり前向きに調査し, FDとIBSの有病率に変化はなかったが, 同一人物が罹患

トピックス

していたのは約 20% で、約 40% は症状がなくなり、約 40% は他の症状に移行していた。FGIDの中でFDとIBSの症状が移行することもまたこのFGIDの特徴といえるかもしれない。

本邦における大規模調査では、FD患者に内視鏡検査などで器質的疾患がなくFDの病態をしっかりと説明することで、週 2 回以上ディスペプシア症状があった患者の約 1/3 は症状が消失することが報告されている。これは患者は説明を受けることでFDの病態を受容し、病態が保証されることで症状が改善し得ることを示しており、良好な医療者-患者関係の構築の重要性を示している。

おわりに

腹部症状を訴えて来院される患者のうちFGIDが最も多いことは、周知の事実であるが、これら患者の疫学的な実態を知ることが、プライマリケアの診療体系を確立する上で重要であると思われる。

定義をどうするかでFGIDの頻度は変化しうる状況にあるが、われわれが通常の外来診察では多くのFGID患者に接していることは間違いない。このようなFGID患者に適切な医療介入がなされないと、医療者と患者の信頼関係を築くことが出来ず、患者はドクターショッピングを繰り返すことになる。患者がどう分けられても最終的にFGIDの場合、医療者は十分な説明を行い、患者が満足する治療を行うことが求められている。

る。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 中島滋美 : NUCの疫学 : 欧米とわが国の比較. *Helicobacter Research* 5 : 531-540, 2001.
- 2) Kaji M, et al : Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 25 : 1151-1156, 2010.
- 3) Hongo M, et al : Large-scale randomized clinical study on functional dyspepsia treatment with mosapride or teprenone : Japan Mosapride Mega-Study (JMMS). *J Gastroenterol Hepatol* 27 : 62-68, 2012.
- 4) Okumura T, et al : Prevalence of functional dyspepsia in an outpatient clinic with primary care physicians in Japan. *J Gastroenterol* 45 : 187-194, 2010.
- 5) Miwa H : Prevalence of irritable bowel syndrome in Japan : Internet survey using Rome III criteria. *Patient Preference Adherence* 2 : 143-147, 2008.
- 6) Kinoshita Y, Chiba T : Characteristics of Japanese patients with chronic gastritis and comparison with functional dyspepsia defined by ROME III criteria : based on the large-scale survey, FUTURE study. *Intern Med* 50 : 2269-2276, 2011.
- 7) Matsuzaki J, et al : Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 24 : 325-e164, 2012.
- 8) Kanazawa M, 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.
- 9) Oshima T, et al : The G-protein beta3 subunit 825 TT genotype is associated with epigastric pain syndrome-like dyspepsia. *BMC Med Genet* 11 : 13, 2010.
- 10) Toyoshima F, et al : Serotonin transporter gene polymorphism may be associated with functional dyspepsia in a Japanese population. *BMC Med Genet* 12 : 88, 2011.