トピックス

II. 代表的疾患の診療の現況と将来展望

3. 機能性ディスぺプシア

鈴木 秀和¹⁾ 西澤 俊宏^{1) 2)} 日比 紀文¹⁾

要 旨

機能性ディスぺプシア (FD) では、器質的疾患がないにもかかわらず、食後の胃もたれ、早期飽満感、心窩部痛、心窩部灼熱感などの症状を呈する。FDの原因には、胃の運動機能異常・内臓知覚過敏・心理社会的因子などが想定されている。Rome III基準では、FDはさらに、食後の胃もたれや早期飽満感を呈する食後愁訴症候群 (PDS) と心窩部痛や心窩部灼熱感を呈する心窩部痛症候群 (EPS) の2つの症候群に亜分類される。なお、*H. pylori*陽性例に対しては、特にアジア諸国では、*H. pylori*感染症として除菌療法をファーストチョイスとすべきであるというコンセンサスが優勢である。

〔日内会誌 102 : 63~69, 2013〕

Key words Rome III分類, 食後愁訴症候群, 心窩部痛症候群, *H. pylori*

はじめに

ディスぺプシアとは、胃が痛い、胃がもたれる、食後の不快感など上腹部を中心とする症状を指す。症状がある場合、上部消化管内視鏡検査や腹部超音波検査などの画像診断が行われるが、これらディスぺプシア症状を訴える患者の約半数以上は、逆流性食道炎、消化性潰瘍や癌などの器質的疾患が発見されない。このように明らかな器質的疾患がないにもかかわらず、慢性的に症状を訴える場合は、機能性ディスぺプシア (functional dyspepsia : FD) と診断できる。

ディスぺプシアは非常に一般的な疾患で、消

化器専門医ばかりでなく様々な分野の臨床医が日常診療にあたっている。国際的な疫学研究であるDIGEST研究によれば、日本人では成人の9%が毎週1回以上、中等度以上のディスぺプシア症状を有し、そのうち34%は医療機関を受診していると報告されている¹⁾。この研究からは日本人では、特にディスぺプシアが多いわけではなく胃の不調は世界各国で共通であるものの、実際に医療機関を受診される患者の比率は他国に比して高いことがわかる。

本稿ではFDの病態・診断および治療戦略についての現況を紹介する。

¹⁾ 慶應義塾大学内科学 (消化器), ²⁾ 国立病院機構東京医療センター消化器内科

Functional Gastrointestinal Disorders (FGID) : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : II. Current Status and Future Prospective of Medical Care of the Representative Disorders ; 3. Functional dyspepsia.

Hidekazu Suzuki¹⁾, Toshihiro Nishizawa¹⁾²⁾ and Toshifumi Hibi¹⁾ : ¹⁾ Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Japan and ²⁾ Department of Gastroenterology, National Tokyo Medical Center, Japan.

トピックス

1. 病 態

FDにおける病因として、胃排出遅延、胃の適応性弛緩不全などの胃運動機能異常、酸や香辛料などの化学的刺激や圧刺激などに対する知覚過敏、さらには、ストレスなどの心理社会的因子などが挙げられる。さらに、生活習慣や食事、遺伝子多型、*H. pylori*感染など本疾患の機能異常を修飾する多くの因子が存在する。

健康人では摂食時に近位胃（胃底部）に生じる適応性弛緩により胃底部が拡張することによって内圧を上昇させることなく食事を貯留し、早期飽満感の発生を妨いでいる。その後、遠位胃の蠕動運動によって、適量ずつ十二指腸に送られることにより食後のもたれ感が避けられると考えられる。適応性弛緩の障害により、食後早期に胃内圧が上昇し早期飽満感を生じるのみならず、早期に消化が不十分なまま胃排出がおり、十二指腸の拡張を生じる。十二指腸の急速な拡張は胃排出に対してブレーキになり、結果的に胃排出は遅延する。したがって、早期飽満感により少量の食事量にも関わらず、食物が胃に停滞し食後のもたれ感を生じると考えられる。FD患者では、適応性弛緩不全は40~50%に、胃排出遅延は約40%に認めると報告されている²⁾。

内臓知覚過敏は食道における非びらん性胃食道逆流症（NERD）や過敏性腸症候群（IBS）など機能性消化管障害全体にわたってその関与が証明されている。バロスタット検査により、胃内でバルーンを伸展させ、その痛みを感じる閾値を調べるとFD患者では健康者に比べて有意に閾値が低いことが知られている。35~50%のFD患者で胃伸展刺激に対して知覚過敏を有するとされる³⁾。伸展に対する知覚過敏だけでなく、胃・十二指腸内の酸・胆汁酸あるいは脂肪などの栄養素に対する知覚過敏の関与も指摘されている。

心理社会的因子に関しての大規模な疫学調査

では、FD症状のある人は、症状のない人に比べ不安スコアが有意に高かったと報告された。プラセボに対する効果が35~40%と他の疾患より高いことや、催眠療法が有効なことも社会心理的因子の関与を強く示唆している⁴⁾。

IBSではサルモネラ感染後に発症リスクが上昇することが知られているが、FDでも同様の現象を認め、post-infectious FDと呼ばれている⁵⁾。急性サルモネラ胃腸炎の患者ではコントロールに比し、FD発症リスクが5倍と報告されている⁶⁾。

*H. pylori*除菌治療によるFD症状の改善効果について最近のメタ解析では、*H. pylori*除菌はFD患者の症状を有意に改善させることが示されている⁷⁾。しかしながら、その効果は小さく、NNT（Number needed to treat：あるエンドポイントに到達する患者を1人減らすために、何人の患者の治療を必要とするかの指標）は14、つまり、除菌によって1人のFD患者の症状を改善するには14人のFD患者に対して除菌治療を行うことが必要であると試算されている。しかし、除菌による改善効果は少ないとした無作為化比較試験のほとんどは欧米からの報告であり、*H. pylori*感染率の高いアジア諸国では除菌治療による効果が大きくなるとも想定される。最近、シンガポールを中心に実施された二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験ではFD症状改善率は除菌治療群で24%、プラセボ群で7% ($P=0.02$)⁸⁾、この場合のNNTは6で、インドでの無作為化比較試験ではFD症状改善率は除菌治療群で81%、非除菌スクラルファート群で33% ($P=0.0003$)で、この場合のNNTは2であり、いずれも除菌効果は大きいという結果であった⁹⁾。最近の中国での、中国語で執筆された無作為化比較試験のメタ解析でも¹⁰⁾、FD症状改善率は除菌治療群で74.4%、対照群で47.3%（オッズ比 3.61, 95% CI 2.62~4.98）で、この場合、NNTは4となる。我々は以前、FD患者で除菌前後にGastrointestinal Symptom Rating Scale（GSRS）のアンケート調査を

行い、除菌成功例において腹痛スコア・消化不良スコアの有意な低下を報告した¹¹⁾。以上のように、*H. pylori*の感染率の高い、アジア圏でのデータでは、FD症状に対する除菌療法の効果は、非常に大きいといえる。これは、一般人口での*H. pylori*感染率が高いアジアでの試験のほうが、特殊に偏った集団がエントリーされる確率が低く、より一般的なデータをとらえられているとも考えられる。しかし、FD症状に対する除菌による効果発現の機序については、いまだ、明確ではない。我々は、最近、*H. pylori*感染マウスにおいて筋特異的microRNAである*miR-1*、*miR-133a* and *miR-133b*の発現低下があり、筋細胞増殖刺激から筋層過形成（肥厚）が起こり、これが胃排出能亢進に関与していることを報告し、*H. pylori*関連ディスぺプシア (*H. pylori*-associated dyspepsia : HpD)における分子病理の一端を示した¹²⁾。最近では、FDは様々な病因・病態を含んだ症状の総称であるが、特にこのHpDは、FDのカテゴリーから分離すべき疾患であるという議論もあり¹³⁻¹⁵⁾、更なる研究の蓄積が必要である。

グレリンは主に胃から分泌される内因性の成長ホルモン分泌促進ペプチド(消化管ホルモン)であるが、摂食促進作用や消化管運動の促進作用ももつことが知られている。我々は血漿グレリン値がFD症例、Rome II基準による、特に運動不全型FD症例で有意な上昇を認め、血漿グレリン値と消化不良スコアは有意な相関を認めることを報告し、消化管運動不全に対する代償性分泌の可能性を示唆した¹⁶⁾。しかし、FD症例で、血漿グレリン値上昇を示していない報告もあり、個々の群における*H. pylori*感染が同等であるかなどの点も含めFDの病態におけるグレリンについて今後更なる検討が必要である^{17, 18)}。Akamizuらは、FD症例においてグレリンの静脈内投与(3 µg/kg, 30分間、朝食夕食前の1日2回)を2週間施行し、摂食量は増加傾向となり、食欲改善に安全で効果があることを示唆した¹⁹⁾。また、

Araiらは六君子湯をFD患者27例に投与し、ディスぺプシア症状の有意な改善を認め、有意な血漿グレリン値上昇を伴っていたことを報告した²⁰⁾。しかし、六君子湯のFD症状の改善効果については、プラセボを比較対照とした十分な検出力をもったランダム化比較試験が必要であることから、著者らは、平成22年度より、厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業として、機能性ディスぺプシアに対する六君子湯の有効性・安全性の科学的エビデンスを創出するための多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験(研究代表者 鈴木秀和)を行っており、現在、被験者をリクルート中である(<http://keio-clinical.jp/index.html>)。この研究の二次評価項目に血漿グレリン値が含まれている。

2. 診 断

FDの歴史は比較的浅く、1998年に国際消化器病学会のRome委員会によって定義されたことに始まる。当初、FDはnon ulcer dyspepsia (NUD)と呼ばれていて、胸焼け、胃痛、胃もたれが主な症状とされた。さらに主症状により逆流型、潰瘍型、運動不全型に重分類された。その後のRome II分類では逆流型はFDから分離されgastro-esophageal reflux disease (GERD)という概念に含まれるようになった。その後、様々な研究結果を踏まえて2006年5月にRome IIIという新しい基準に改訂された。Rome IIIでは、機能性消化管障害(functional gastrointestinal disorders : FGIDs)は8つに分類され、FDは機能性胃・十二指腸障害(functional gastroduodenal disorder)の中に含まれている。FDの診断基準は「症状の原因となりそうな器質的疾患がないにも関わらず、辛いと感じる食後のもたれ感、早期飽満感、心窩部痛、心窩部灼熱感の4つの症状のうち一つ以上の症状を有する

トピックス

表. Rome IIIにおけるFDの診断基準

必須項目
1 以下のうち一症状以上を認めること
a. 辛いと感じる食後のもたれ感
b. 早期飽満感
c. 心窩部痛
d. 心窩部灼熱感
2 症状の原因となりそうな器質的疾患（上部消化管内視鏡検査を含む）が確認されない。これらの症状が6カ月以上前から起こり、最近3カ月間は症状が続いている。
亜分類
①食後愁訴症候群（postprandial distress syndrome : PDS）
以下のうち一あるいはすべての項目があること
1. 普通の食事量でも、週に数回以上辛いと感じるもたれ感がある
2. 週に数回以上、普通の食事でも早期飽満感のため食べられない
上腹部の張った感じ、食後のむかつき、大量の暖気（げっぷ）を伴うことがあり、また心窩部痛症候群が併存することもある。
②心窩部痛症候群（epigastric pain syndrome : EPS）
以下のすべての項目があること
1. 心窩部に限局した中等以上の痛みあるいは灼熱感が週に1回以上ある
2. 間欠的な痛みである
3. 腹部全体にわたる、あるいは上腹部以外の胸腹部に局在する痛みではない
4. 排便・放屁では改善しない
5. 機能性胆嚢・Oddi括約筋障害の診断基準を満たさない
痛いというより灼熱感のこともあるが、胸部の症状ではない。痛みは通常食事摂取で誘発されたり改善したりするが、空腹時に起こることもある。食後愁訴症候群が併存することもある。

ものの、ただし6カ月以上前より症状があり、最近3カ月は継続して症状を有していること」と定義されている^{21, 22)}。さらに、食後のもたれ感・早期飽満感を有するものを食後愁訴症候群（postprandial distress syndrome : PDS）、心窩部痛や心窩部灼熱感を有するものを心窩部痛症候群（epigastric pain syndrome : EPS）の二つに分類する（表）。これらの定義は臨床試験や治験を想定した場合の診断基準であり、実地医療では、ここまで厳密に診断しない場合も多い。また、FDとIBS、さらには、過活動性膀胱（OAB : overactive bladder）とのオーバーラップも多く認めるため^{23, 24)}、Rome IIIでは、他の機能性疾患とのオーバーラップについては大方、認容している。

3. 治療

FD治療は決して薬剤によってのみなされるものではなく、患者とのコミュニケーションを十分にとり心理社会的ストレスを可能な限り取り除くことが重要であり、そのことで症状は大きく変化することを認識する必要がある。

*H. pylori*除菌は有力な薬物療法の一つである²⁵⁾。*H. pylori*除菌は組織学的胃炎の治癒を導き、将来の潰瘍発症や胃癌発生の予防も期待される^{25, 26)}。「*H. pylori*感染の診断と治療ガイドライン2009年改訂版」によると、すべての*H. pylori*感染者の除菌を強く推奨しており、積極的に施行すべきと考えられる²⁷⁾。さらに、アジアのコンセンサスレポートでも、*H. pylori*感染のあるinvestigated dyspepsiaは除菌すべきであり、uninvestigated

図. Rome IIIに沿ったFDの治療アルゴリズム

PDS : postprandial distress syndrome

EPS : epigastric pain syndrome

(文献 29 より改変引用)

dyspepsiaであっても、アラーム徴候をみとめない限り除菌すべきであるとされている²⁸⁾。

図にRome IIIのFDの章を統括したTackらの示す治療戦略アルゴリズムを示す²⁹⁾。PDSでは消化管運動賦活薬、EPSでは酸分泌抑制薬が第一選択であり、無効例ではそれらを変更するか、併用投与することが推奨されているが、実際にはPDS、EPSを明確に診断できない場合も多く、また、それぞれが第一選択に相当であるという根拠も薄いという考えもある。

FDに対するプロトンポンプ阻害薬 (PPIs) の効果についてのメタ解析では、プラセボとの相対比 0.87 (95% CI : 0.80~0.96, $p=0.003$) であり有効であるという結論であった³⁰⁾。しかしながらその効果は小さく、1人のFD患者の症状をとるには15人に対して治療を行うことが必要であると試算されている。特にPPIsは潰瘍型FDにおいて有意に有効であり、運動不全型では有意差を認めなかったとしている³¹⁾。FDに対するH₂受容体阻害薬の効果についてのメタ解析では、プラセボとの相対比 0.73 (95% CI : 0.65~0.92)

であり有効としている³⁰⁾。

メトクロプラミド、ドンペリドンは末梢性のドパミン作動性神経の拮抗薬であり、消化管の運動を刺激し、促進する。塩酸イトプリド (ガナトン[®]) は、ドパミンD₂受容体拮抗薬であり、神経から分泌されるアセチルコリンの量をふやす働きがあり、消化管運動を促進する。トリメブチン (セレキノン[®]) は末梢性オピオイド受容体作動薬であり胃粘膜への麻酔作用を有するとともに腸管の第3相活動を引き起こし胃排出が亢進する。セロトニン (5-HT) は消化管に多く存在し、受容体は1~7の7種が知られ、消化管運動、知覚、分泌には3, 4の受容体が深く関与している。クエン酸モサプリド (ガスモチン[®]) は選択的5-HT₄受容体作動薬であり、消化管運動を促進させる。これらの薬剤は、胃運動を亢進し胃排出を促進するという生理的背景から、ディスペプシア治療薬として使用されてきた。FDに対する消化管運動賦活薬の効果についてのメタ解析では、プラセボとの相対比 0.66 (95% 信頼区間 : 0.55~0.82) であり有効であるという結論であったが、この結果の元のデータはすでに発売中止となっているシサプリドによるものであり、今後の臨床試験の展開が待たれる³⁰⁾。

三環系抗うつ薬のアミトリプチリンの効果を検討した最近の無作為化比較試験によると、Rome III基準を満たすFD患者38例がエントリーされ、全般症状スコアと嘔気症状においてプラセボに比較し有意な改善を認めている³²⁾。

この他、抗不安薬や漢方薬 (六君子湯など) が有効であるとの報告もあるが、エビデンスとしては不十分であり、無作為化比較試験を含めた、更なる効果の検証が必要である³³⁾。

おわりに

FDはその病態生理が興味深いばかりでなく、患者の数が多いこと、QOL (quality of life) を大

トピックス

きく損なうことから、臨床的にも重要な疾患である。また、Rome III基準における食後愁訴症候群と心窩部痛症候群の2つのカテゴリーと病態生理の関連性はいまだ明らかではない。症状と病態生理の関係のさらなる解明と、それに対する合理的な治療体系の追求は大きな課題であり、今後の進展が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：鈴木秀和：講演料 (アストラゼネカ、大塚製薬、ツムラ)、寄付金 (アストラゼネカ、大塚製薬、第一三共、武田薬品工業)

文 献

- 1) Stanghellini V : Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors : results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). Scand J Gastroenterol Suppl 231 : 20-28, 1999.
- 2) Tack J : Functional Dyspepsia : Impaired Fundic Accommodation. Curr Treat Options Gastroenterol 3 : 287-294, 2000.
- 3) Tack J, et al : Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. Gastroenterology 121 : 526-535, 2001.
- 4) Talley NJ, et al : Predictors of the placebo response in functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 23 : 923-936, 2006.
- 5) Suzuki H : Post-infectious Functional Dyspepsia—A Novel Disease Entity among Functional Gastrointestinal Disorders—Relation to *Helicobacter pylori* Infection? (Neurogastroenterol Motil 2009;21:832-e56). J Neurogastroenterol Motil 16 : 97-98, 2010.
- 6) Mearin F, et al : Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak : one-year follow-up cohort study. Gastroenterology 129 : 98-104, 2005.
- 7) Moayyedi P : The health economics of *Helicobacter pylori* infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 21 : 347-361, 2007.
- 8) Gwee KA, et al : The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 21 : 417-424, 2009.
- 9) Dhali GK, et al : Role of anti-*Helicobacter pylori* treatment in H. pylori-positive and cytoprotective drugs in H. pylori-negative, non-ulcer dyspepsia: results of a randomized, double-blind, controlled trial in Asian Indians. J Gastroenterol Hepatol 14 : 523-528, 1999.
- 10) Jin X, Li YM : Systematic review and meta-analysis from Chinese literature : the association between *Helicobacter pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia. Helicobacter 12 : 541-546, 2007.
- 11) Suzuki H, et al : Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. J Gastroenterol Hepatol 20 : 1652-1660, 2005.
- 12) Saito Y, et al : The role of microRNAs in gastrointestinal cancers. J Gastroenterol 44 (Suppl 19) : 18-22, 2009.
- 13) Suzuki H, et al : Can *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia? J Gastroenterol Hepatol 26 (Suppl 3) : 42-45, 2011.
- 14) Suzuki H, et al : What is the difference between *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia and functional dyspepsia? J Neurogastroenterol Motil 17 : 124-130, 2011.
- 15) Sugano K : Should we still subcategorize *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia as functional disease? J Neurogastroenterol Motil 17 : 366-371, 2011.
- 16) Nishizawa T, et al : Enhanced plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 24 (suppl 4) : 104-110, 2006.
- 17) Kim YS, et al : Plasma levels of acylated ghrelin in patients with functional dyspepsia. World J Gastroenterol 18 : 2231-2237, 2012.
- 18) Suzuki H, et al : *Helicobacter pylori* infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. Gut 53 : 187-194, 2004.
- 19) Akamizu T, et al : Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia : its effects on food intake and appetite. Eur J Endocrinol 158 : 491-498, 2008.
- 20) Arai M, et al : Rikkunshito improves the symptoms in patients with functional dyspepsia, accompanied by an increase in the level of plasma ghrelin. Hepatogastroenterology 59 : 62-66, 2012.
- 21) Tack J, et al : Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 130 : 1466-1479, 2006.
- 22) Suzuki H, et al : Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. J Gastroenterol 41 : 513-523, 2006.
- 23) Matsuzaki J, et al : Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. Neurogastroenterol. Motil 24 : 325-e164, 2012.
- 24) Matsuzaki J, et al : High frequency of overlap between functional dyspepsia and overactive bladder. Neurogastroenterol. Motil 24 : 821-827, 2012.
- 25) Suzuki H, et al : *Helicobacter pylori* eradication therapy. Future Microbiol 5 : 639-648, 2010.
- 26) Nishizawa T, et al : Early *Helicobacter pylori* eradication restores sonic hedgehog expression in the gastric mucosa of Mongolian gerbils. Digestion 79 : 99-108, 2009.

- 27) Asaka M, et al : Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan:2009 revised edition. Helicobacter 15 : 1–20, 2010.
 - 28) Miwa H, et al : Asian consensus report on functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 27 : 626–641, 2012.
 - 29) Geeraerts B, Tack J : Functional dyspepsia : past, present, and future. J Gastroenterol 43 : 251–255, 2008.
 - 30) Moayyedi P, et al : Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev CD001960, 2006.
 - 31) Wang WH, et al : Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia : a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 5 : 178–185 ; quiz 140. 2007.
 - 32) Braak B, et al : Randomised clinical trial the effects of amitriptyline on drinking capacity and symptoms in patients with functional dyspepsia, a double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 34 : 638–648, 2011.
 - 33) Suzuki H, et al : Japanese herbal medicine in functional gastrointestinal disorders. Neurogastroenterol Motil 21 : 688–696, 2009.
-