過敏性腸症候群の原因としての 腸管の微細炎症

石原 俊治 三島 義之 古谷 聡史 福庭 暢彦 川島 耕作 木下 芳一

要 旨

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome : IBS) は、腹痛等の腹部症状に排便頻度や便性状の変化を伴う機能性消化管疾患の1つである。IBSの病態は、心理的ストレスと腸管知覚過敏が複雑に絡み合う“脳腸相関”に依存するところが多い。しかし、最近では、急性胃腸炎後に発症するpost-infectious IBS (PI-IBS) に関する臨床的・基礎的研究が進み、PI-IBSの病態には、腸管粘膜の微細な慢性炎症や免疫異常が関連することが明らかとなった。粘膜の慢性炎症は、さまざまなメカニズムを介して内臓知覚過敏も誘発している。一方、PI-IBSの病態の形成と持続には、粘膜透過性の亢進が深く関わることも報告されている。IBSでは、機能と炎症のオーバーラップという新たな病態が注目されているが、未だ不明な点も多く、今後のさらなる解明が待たれる。

[日内会誌 109 : 288~292, 2020]

Key words 過敏性腸症候群 (IBS), post-infectious IBS, 腸管の微細炎症

はじめに

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome : IBS) は、反復する腹痛や腹部不快感を主な症状とし、その症状に下痢や便秘等の便通異常を伴う機能性消化管疾患である。一般に、IBSでは小腸や大腸に器質的疾患が認められず、その病態は心理的ストレスと内臓知覚過敏の相互作用 (脳腸相関) に依存するところが多いと考えられてきた。しかし、最近では、一部のIBSにおいて、腸管粘膜の微細な慢性炎症が病態に深く関わる事が明らかとなってきた。本稿では、主に急性胃腸炎後に発症するIBS (post-infectious IBS : PI-IBS) の病態に着目し、PI-IBSの腸管粘膜に存在する微細な炎症の病態と腸管機能

異常との関連について考察する。

1. IBSの診断と頻度

IBSの病態について述べる前に、IBSの診断及び罹患頻度について簡単に触れておきたい。IBSの診断はRome基準によってなされてきたが、現在では、Rome IV基準が世界的に広く用いられている¹⁾(表1)。IBSでは、繰り返す腹部症状、症状と関連する排便頻度・便性状の変化が特徴的であり、優勢症状や便性状によって下痢型、便秘型、混合型ならびに分類不能型に分類される。Rome基準は“symptom-based criteria”であることから、診断に際し、内視鏡検査等による器質的疾患の除外は必須ではない。しかし、50

島根大学医学部内科学講座第二

The Cutting-edge of Medicine ; Intestinal low grade inflammation as a cause of irritable bowel syndrome.

Shunji Ishihara, Yoshiyuki Mishima, Satoshi Kotani, Nobuhiko Fukuba, Kousaku Kawashima and Yoshikazu Kinoshita : Department of Internal Medicine II, Shimane University Faculty of Medicine, Japan.

表1 過敏性腸症候群の診断基準：Rome IV

(Drossman DA, et al: Rome IV functional gastrointestinal disorders: disorders of gut-brain interaction. Rome Foundation, 2016)

過去3カ月、1週間につき1回以上にわたって腹痛があり、以下の2項目以上を満たし、症状は6カ月以上前から出現していること。

- ①排便によって症状が軽快する。
- ②排便頻度が症状の変化と関連している。
- ③便の形状が症状の変化に関連している。

歳以上、警告症状（体重減少、発熱、血便ならびに大腸がんの既往歴や家族歴）を有する場合には、内視鏡検査によって腫瘍性疾患や炎症性疾患を除外したうえで診断されるべきである。

IBSの頻度については、Rome II基準を用いた調査では1.1～14%、本邦でのRome IIあるいはRome IIIを用いた報告では3.8～31.0%となっている^{2,3)}。大腸内視鏡検査を施行した4,528人を対象に行った我々の検討では、器質的疾患を除外したIBSの頻度は4.2%であった（Rome III基準）。このように、過去に報告されているIBSの頻度は幅が大きく、その要因が調査集団や診断方法等に依存していることを念頭に置いて、データを評価する必要がある。

2. IBSの病態における心理的ストレスと内臓知覚過敏

心理的ストレスと内臓知覚過敏は、相互に密接に関連しており（脳腸相関）、その悪循環が腸管運動異常を介してIBSの病態を形成している。さまざまな心理的要因によって中枢神経系が刺激されると、視床下部からストレス関連ペプチドであるcorticotropin-releasing hormone (CRH, 副腎皮質刺激ホルモン放出因子) が分泌され、遠心性に腸管クロム親和性細胞（enterochromaffin cells: EC細胞）からのセロトニン（5-hydroxytryptamine: 5-HT）を遊離させる。5-HTは、腸管運動に密接に関わる神経伝達物質

図1 post-infectious IBSの発症と頻度

であり、遊離した5-HTは、腸管神経叢の5-HT受容体を刺激してアセチルコリン遊離を促し、腸管運動の異常をもたらす。一方、腸管運動異常による便通異常や腹部症状は、内臓知覚過敏と密接に関連し、求心性経路によって心理的ストレスをさらに増悪させ、遠心性経路と複雑に絡み合い、病態の悪循環が形成される。

3. IBS患者における腸管粘膜の炎症

1) PI-IBSの臨床的特徴

IBSの病態における粘膜炎症や免疫異常の関与について議論されるようになったのは、PI-IBSの概念の確立によるところが大きい。1996年、McKendrickは、サルモネラ感染症を起こした集団を経過観察し、1年後に31%の患者にIBS症状を認めた⁴⁾。1999年に発表されたGweeらの報告でも、急性胃腸炎後3カ月で患者の23.4%にIBS症状を認めた⁵⁾。これらの報告が引き金となり、以降のPI-IBS関連の報告が多くなされ、急性胃腸炎後には患者の10～20%程度がIBSを発症することが明らかとなっている^{1,2)}（図1）。PI-IBSでは、non-PI-IBSに比べて下痢型が多く、発症の危険因子としては、女性、重症

な胃腸炎の罹患，うつ傾向や心理的不安ならびに細菌毒素等が挙げられている¹⁾。

2) IBSに認められる軽微な粘膜炎症

一部のIBS患者では，腸管粘膜の軽微な炎症や局所あるいは全身の免疫異常が認められることが報告されており，その傾向はPI-IBSで顕著である⁶⁾。末梢血の表面マーカーの解析では，活性化T細胞 (CD69⁺)，腸管志向性の強いインテグリン β 7を発現するT細胞やB細胞のポピュレーションの増加がIBSで認められる。また，PI-IBSの患者の腸管粘膜では，IL (interleukin)-1 β ，IL-8，TNF (tumor necrosis factor)- α ，IFN (interferon)- γ 等の炎症性サイトカインの発現は高いが，IL-10等の制御性サイトカインの発現は低下していること，粘膜固有層内には肥満細胞，マクロファージならびにCD3⁺T細胞の浸潤が目立つこと，EC細胞の過形成と共に粘膜内のセロトニンや神経ペプチドの含有量が増加していることも報告されている。さらに，PI-IBSあるいは下痢型IBS患者に特徴的な点として，自然免疫応答の活性化が報告されている。これらの患者では，腸管粘膜局所において，種々のToll-like receptor (TLR) の発現とそのシグナルが亢進していること，末梢血単核球がLPS (lipopolysaccharide) 刺激に反応して過剰な炎症性サイトカイン産生を示すこと，グラム陰性桿菌の鞭毛成分であるflagellinに対する抗体が血清中に認められること，便中では α -defensinや β -defensinの含有量が増加していることが報告されている (表2)。これらの結果は，PI-IBSの患者では微生物に対する感受性亢進が認められることを示唆するものであり，病態と腸内細菌との関連を考えるうえでも興味深い。

4. PI-IBSの病態に関連する腸管粘膜透過性の亢進

前述したように，PI-PBSの病態には，感染後

表2 IBS患者における自然免疫応答 (文献6を改変)

◆TLRの発現 (生検組織)		
上昇		TLR4, 5 TLR2, 4
低下		TLR7, 8
◆TLRリガンド刺激時のサイトカイン産生 (末梢血血球)		
上昇	TLR2 (Pam3Cys)	TNF- α
	TLR3 (Poly I : C)	IL-8
	TLR4 (LPS)	IL-1 β , IL-6 [#] , IL-8, TNF- α
	TLR5 (Flagellin)	IL-1 β , TNF- α
	TLR7 (Limiquimod)	IL-8
低下	TLR4 (LPS)	IL-10, IL-12, TNF- α
◆遺伝子多型		TLR9
◆血清抗体		anti-flagellin抗体
◆便中抗菌ペプチド		β -defensin-2の増加

に誘発される腸管粘膜の持続的慢性炎症が深く関わっている。それでは，なぜこのような慢性炎症の持続が誘発されるのであろうか。本メカニズムに関するこれまでの研究は非常に少ないが，急性胃腸炎によって不可逆的な粘膜透過性亢進が惹起され，腸内細菌や種々の抗原に対する免疫応答が持続的に誘発された状態が推測される。Handらは，マウスモデルを用い，急性胃腸炎後には体内に腸内細菌が侵入し，特異的T細胞が増加すること，その特異的T細胞は長期間生存し，以降の刺激によって即座に活性化することを報告している⁷⁾。また，ヒトにおいても本メカニズムと関連する興味深い報告がなされている。Villaniらは，カナダのWalkertonにおける大規模な食中毒発生後にPI-IBSを発症した患者のサンプルを用いてPI-IBS発症に関わる遺伝子解析を行い，IL-6，TLR9と共にCDH1 (E-カドヘリン) 遺伝子のSNPs (single nucleotide polymorphisms) がPI-IBSの発症リスク因子になることを報告した⁸⁾。E-カドヘリンはタイトジャンクション蛋白の1つであり，その発現や機能の変化は粘膜透過性の亢進に影響を与える可能性がある。さらに，炎症によって誘導されるmyosin light chain kinase (MLCK) は，収縮cytoskeleton収縮とタイトジャンクション機能

図2 腸管の炎症と内臓知覚過敏との関連

の低下を誘発して粘膜透過性を亢進させるが、このメカニズムがIBSの病態に関わる可能性が示唆されている⁹⁾。

5. 粘膜炎症と内臓知覚過敏

IBS（特にPI-IBS）の腸管粘膜では、さまざまな免疫担当細胞が浸潤していることは前述したが、なかでも、肥満細胞の増加・活性化とEC細胞の過形成は特徴的であり、IBSの病態に深く関わっている。肥満細胞からは、セロトニン、ヒスタミン、神経成長因子ならびに炎症性サイトカイン等が放出され、これらの因子が腸管知覚神経を刺激する^{1,6)}。さらに、炎症粘膜では、カプサイシン受容体（transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1：TRPV1）が感作され、遊離されるサブスタンスPやcalcitonin gene-related peptide（CGRP）と共に知覚過敏を誘発する¹⁰⁾。また、粘膜炎症は、セロトニンの取り込みを調節しているserotonin transporter（SERT）の発現を低下させることが明らかとなっており、SERTの発現低下は、局所でのセロトニン作用が高まり、下痢型IBSの病態に関わっていると考えられる（図2）。

6. 臨床的寛解期の炎症性腸疾患におけるIBS様症状

Crohn病（Crohn's disease：CD）や潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）等の炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：IBD）は、免疫異常を伴う器質的疾患であり、機能的消化管疾患であるIBSとは異なる病態と考えられる。しかし、臨床的寛解に至ったIBD患者の一部において“IBS様症状”が認められることは広く認識されている。最近のメタ解析では、臨床的寛解UC患者におけるIBS様症状の頻度は31%であると報告された¹¹⁾。寛解期UC患者におけるIBS様症状と残存する粘膜炎症との関連を検討する目的で、大腸内視鏡検査、便中カルプロテクチン測定ならびに生検による組織学的炎症の評価が行われた報告が少数ながら散見される¹²⁾。しかし、残存する軽微な炎症がIBS様症状と相関したとする報告と、関連が認められなかったとする報告が混在しており、臨床的寛解IBD患者におけるIBS様症状に残存するUCの微細な粘膜炎症が関連するかどうかについては、今後のさらなる検討が必要と思われる。

おわりに

IBSの病態について、特に急性胃腸炎後に発症するPI-IBSの病態に焦点を当てて解説した。PI-IBSでは、明らかに粘膜局所の炎症や自然免疫の活性化が誘発されており、その不可逆的な慢性炎症には、粘膜透過性亢進が密接に関わっていると考えられる。また、IBSで認められる軽微な慢性炎症は、さまざまなメカニズムを介して腸管神経を刺激し、内臓知覚過敏を誘導している。IBSの病態は、遺伝子的要因、環境因子を背景とした脳腸相関に依存するところが大きい。そこに軽微な腸管炎症と免疫異常という新たな因子が加わってきた。近年では、IBSとIBDの病態の関連も注目されており、機能と炎症の

オーバーラップという観点から、両疾患の病態解析が進んでいくことを期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：石原俊治；研究費・助成金 (EAファーマ, ヤンセンファーマ), 寄附金 (アステラス製薬, 武田薬品工業), 木下芳一；講演料 (アステラス製薬, アストラゼネカ, EAファーマ, 大塚製薬, 第一三共, 武田薬品工業, マイランEPD), 寄附金 (アステラス製薬, EAファーマ, ゼリア新薬工業)

文献

- 1) Lacy BE, et al : Bowel disorders. *Gastroenterology* 150 : 1393–1407, 2016.
- 2) Spiller R, et al : Guidelines on the irritable bowel syndrome : mechanisms and practical management. *Gut* 56 : 1770–1798, 2007.
- 3) Ishihara S, et al : Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease : infectious gastroenteritis-related disorders? *Clin J Gastroenterol* 2 : 9–16, 2009.
- 4) McKendrick MW : Post Salmonella irritable bowel syndrome—c review. *J Infect* 32 : 170–171, 1996.
- 5) Gwee KA, et al : The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 44 : 400–406, 1999.
- 6) Ishihara S, et al : Pathogenesis of irritable bowel syndrome—review regarding associated infection and immune activation. *Digestion* 87 : 204–211, 2013.
- 7) Hand TW, et al : Acute gastrointestinal infection induces long-lived microbiota-specific T cell responses. *Science* 337 : 1553–1556, 2012.
- 8) Villani AC, et al : Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 138 : 1502–1513, 2010.
- 9) Odenwald MA, Turner JR : Intestinal permeability defects : is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 11 : 1075–1083, 2013.
- 10) Balemans D, et al : Evidence for long-term sensitization of the bowel in patients with post-infectious-IBS. *Sci Rep* 7 : 13606, 2017.
- 11) Halpin SJ, Ford AC : Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease : systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 107 : 1474–1482, 2012.
- 12) Ishihara S, et al : Irritable bowel syndrome-like symptoms in ulcerative colitis patients in clinical remission : association with residual colonic inflammation. *Digestion* 99 : 46–51, 2019.