

過敏性腸症候群の病態と脳腸相関

千葉俊美

岩手医科大学口腔医学講座関連医学分野

Brain gut interaction and pathophysiology of irritable bowel syndrome.

Toshimi CHIBA, M.D., Ph.D.

Division of Internal Medicine, Department of Oral Medicine, Iwate Medical University,
Morioka, Iwate 020-8505, JAPAN

〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

電話：019-651-5111 (内 2314)

Fax：019-654-3281

Email：toschiba@iwate-med.ac.jp

要旨

過敏性腸症候群(IBS)の病態には消化管運動機能異常、知覚過敏、心理的因子が関与していると言われている。われわれは、IBS を対象としてポリカルボフィル製剤投与前後の大腸通過時間、排便回数、便形状および腹部症状を検討したところ、投与後の大腸通過時間、便形状および腹部症状が投与前と比較して有意に改善することを報告した。そこで、ポリカルボフィル製剤投与前後にSF-36 質問表でQOL を評価したところ、SF-36 の「SF: 社会生活機能」, 「VT: 活力」, 「RE: 日常役割機能－精神」および「MH: 心の健康」において有意差なQOL の改善を認めた。また、IBS 患者の血清高感度CRP 値がポリカルボフィル製剤投与で低下したことから、血清サイトカインの動態について検討したところ、投与後のIL-5 が有意に低下し、血清IL-5 とIBS との病態の関与を示唆した。さらに、 β 3- adrenoceptor (β 3-AR)およびCholinergic receptor muscarinic 3 (CHRM3) 遺伝子多型とIBS との関係について検討したところ、 β 3-AR 遺伝子多型がIBS の疾患感受性に関連し、CHRM3 遺伝子多型はIBS の病脳期間に関与している可能性が示唆された。そして、内臓知覚と関係があるtransient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) 遺伝子多型 (rs222747) においてC/C 型がIBS の年齢に関与している可能性が示唆された。IBS はその原因として多因子が複雑に関与する疾患であり、脳腸相関をはじめとした今後のさらなる研究により客観的な診断およびより適切な治療へと結びつくことが期待される。

索引用語：過敏性腸症候群、脳腸相関、QOL、サイトカイン、遺伝子多型

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS), which has been reclassified using the ROME III criteria, the pathogenesis of IBS has been considered to involve a brain-gut interaction. Calcium polycarbophil improves colonic transit, bowel movements, stool form and abdominal pain in both types of IBS. Then, calcium polycarbophil also improves quality of life (QOL) in IBS patients. Serum high sensitive CRP levels in patients with IBS were decreased after calcium polycarbophil treatment compared to before treatment. Serum IL-5 levels were also significantly lower after administration of calcium polycarbophil than before treatment. Serum MCP-1 levels in *diarrhea* type IBS patients were significantly higher than those in *constipation* type patients. β 3-adrenoceptor (β 3-AR) polymorphisms in IBS patients are different compared to controls, and cholinergic receptor muscarinic 3 (CHRM3) polymorphisms are also likely associated with disease duration in IBS. TRPV1 polymorphisms in IBS patients would be associated with age. TRPV1 C/C genotype with ≥ 65 y.o. might be associated with gender and disease duration. IBS is a multifactorial functional disorder, it will be necessary to determine the association between brain-gut peptide polymorphisms and IBS.

Key Words: Irritable bowel syndrome (IBS), brain-gut interaction, quality of life (QOL), cytokines, polymorphisms

はじめに

過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome: IBS) はさまざまな病因が関与しており、そのなかには心理的因子、消化管の運動異常、消化管の知覚過敏、脳腸相関 (brain-gut interaction) および消化管の炎症などが注目され、それらにより生じる消化管の運動異常および知覚過敏が IBS の病態を形成していると考えられている。また、疫学的調査において IBS の有病率はおおむね人口の 10-15%、1 年間の罹患率は 1-2% と概算されている。IBS の症状は腹痛とそれに関連する便通異常であり Rome III 基準で診断されている¹⁾。

IBS の QOL

IBS を含む機能性腸疾患は、消化器疾患の中では頻度が高く、わが国でもストレスの増加に伴い患者数は増加してきている。生命予後は良好であるが、患者の日常生活に支障をきたし、腹痛による不快感と、便通障害による日常生活への影響から QOL が低下している。さらに、最近では IBS の QOL が健常人と比較して低下していること、IBS 患者には器質的疾患がみられないため QOL 測定が患者の状態を把握するための方法となってきたこと、QOL 測定が医療経済の面からも有用であることなどから、IBS の QOL は注目されるようになってきている。QOL の評価には、包括的尺度と疾患特異的尺度に大別される。消化器症状に関する QOL の評価法としては、包括的尺度の The-36 item short form of the Medical Outcome Study Questionnaire (SF-36) などが用いられ、消化器症状全般を評価するものとしては Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) があり、IBS の疾患特異的な QOL 調査である IBS-QOL は治療効果判定などに有効である²⁾。われわれは、IBS 患者の QOL をポリカルボフィル製剤投与前後において比較検討した。1500-3000 mg/day のポリカルボフィル製剤を 8 週間投与し、そ

の前後で SF-36 質問票の点数を比較した。その結果、投与前後における下位尺度得点では「RE: 日常役割機能-精神」、「SF: 社会生活機能」, 「VT: 活力」および「MH: 心の健康」において有意に QOL の改善を認めた (Figure 1)。さらに、下痢型において、「SF: 社会生活機能」および「VT: 活力」で有意に QOL の改善を認め、便秘型においては「RE: 日常役割機能-精神」および「SF: 社会生活機能」において有意に QOL の改善を認めた。ポリカルボフィル製剤投与によりおもに精神的健康度因子の改善を認めることが示された³⁾。

IBS と炎症の関与

IBS 治療薬の 1 つであるポリカルボフィル製剤は、IBS 患者の腹部症状を改善し、大腸輸送時間、排便回数、便性状および腹部症状を改善する⁴⁾。IBS の病態背景の 1 つに消化管、特に回腸末端や大腸粘膜の微小炎症の存在も示唆されており、急性腸炎後に一定の割合で IBS が発症し、IBS 発症群は炎症罹患時の心理的異常 (抑うつと不安) の関与も示唆されている。血中 High sensitive CRP (H-CRP) は、慢性炎症を急性炎症と鑑別するために必要な条件として設定され、心血管疾患の発生率と血中 CRP 濃度との相関が報告されている。また、アルコール摂取と H-CRP の相関の報告や、慢性炎症疾患のスクリーニングなどに有用性が示唆されている。われわれは、IBS 患者の血中 H-CRP をポリカルボフィル製剤投与前後において検討したところ、下痢型ではポリカルボフィル製剤投与後に低下傾向を示し、便秘型においては有意に H-CRP の低下を示した³⁾ (Figure 2)。抗炎症作用を有しないポリカルボフィル製剤投与による IBS の病態の改善の結果、血中 H-CRP 値の低下を認めたことは IBS の微小炎症の関与を再確認するものであり、IBS の予後因子としての活用への応用や今後さらにサイトカインなどの関与について検討が必要と考えた。

そこで、IBS 患者のサイトカインの動態をポリカルボフィル製剤投与前後において比較検討した。IBS 患者血清 17 種類のサイトカイン (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, TNF- α , INF- γ , G-CSF, GM-CSF, MIP-1 β , MCP-1) をポリカルボフィル製剤投与前後に Bio-Plex Suspension Array Basic System (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, USA) を用いて測定したところ、IBS 全体において、血清 IL-5 がポリカルボフィル製剤投与後に有意に低下した。また、下痢型の血清 MCP-1 が便秘型と比較して有意に高値であった (Figure 3)。IL-5 は、液性免疫を制御する Th2 サイトカインであり、ヘルパー T 細胞や肥満細胞から産生され、B 細胞の発生・分化に関わっている。MCP-1 は、単球の走化性因子および活性化因子や、好塩基球の化学伝達物質の遊離促進、T 細胞走化性活性などの役割が明らかになっており、IBS の粘膜防御に関与していると言われている。IBS における炎症性サイトカインは、末梢血 IL-6、IL-8 の増加や、単核球に関与するサイトカイン (TNF- α , IL-1 β , IL-6) の増加が報告されている。また、IBS 患者の大腸粘膜での CD3, CD25 細胞の増加、Post infectious IBS を発症した IBS 患者の直腸粘膜では IL-1 β の発現が亢進し、直腸粘膜の nitric oxide (NO) が増加していると言われ、IBS と IL-10 遺伝子多型との関連も報告されている。IBS のポリカルボフィル製剤治療による IL-5 の低下や下痢型の血清 MCP-1 の高値は IBS の病態との関与を示唆するものである⁵⁾。

IBS と食餌抗原・食物アレルギーの関与

IBS と食物アレルギーの関与についても注目されており、IBS は食物不耐に関連する症状を有し、特定の食物負荷により IBS の典型的症状が誘発することが報告され、下痢型 IBS で原因の食物除去の有効性が高いことも報告されている。さらに、食物アレルギーを有する群で IBS の頻度が高いことや、食物

の血清特異的 IgG 抗体価の上昇も報告されている。IBS と血清 IgE の関連では、食物負荷によりアトピー性皮膚炎症例で IBS 症状の誘発が高頻度であることから、IgE の関与が示唆され、血清 IgE 上昇は食物過敏症で認められ、IgG4 titers も IBS で上昇することが報告されている。そこで、われわれは、IBS 患者における食物アレルギーの関与について検討した。下痢型 IBS 患者の血液を採取し、食物 10 品目として、卵白、卵黄、ミルク、豚肉、牛肉、エビ、小麦、米、ソバ、大豆に対する血清特異的 IgE 抗体価を測定し、同時に血清 IgE 値を測定した。われわれの検討では、IBS では小麦、米、そば、大豆、エビに血清特異的 IgE 抗体価が陽性であり、IBS では穀類や甲殻類が陽性の場合が多い傾向を認めた。さらに、20 歳未満 IBS 群が 20 歳以上 IBS 群と比較して有意に血清 IgE 値が高値であり、血清 IgE 高値群で陽性品目数が多い傾向も認められた。したがって、下痢型 IBS の病因のうち、食物アレルギーは症状の増悪因子になっている可能性が示唆され、特に若年者では原因となる食物の調節が症状に対して有効であると考え⁶⁾。

IBS と遺伝子多型

脳腸相関を支配する遺伝子多型として toll-like receptor 9 (TLR9) 遺伝子 (rs352139、rs5743836)、E-cadherin-1 (CHD1) 遺伝子 (rs16260)、interleukin-6 (IL-6) 遺伝子 (rs2069861) の関与があげられている。また脳腸相関に関連した遺伝子多型において最も注目されているものとしてセロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) とその受容体であるセロトニントランスポーター (SERT) があり、SERT 遺伝子多型について、SERT 遺伝子の SLC6A4 遺伝子多型と直腸粘膜内での 5-HT 高値が有意に IBS 患者と関連しており、特に下痢型と腹痛を有する患者における関連や SERT 遺伝子多型の rs25531 の G allele の存在は IBS の risk 要因である

とされる。一方で、脳機能もまた遺伝子多型によってその反応性が異なることが SERT 遺伝子多型の研究で報告され、SERT 遺伝子多型の s/s 型が l/s 型と l/l 型よりも内臓知覚に対する前帯状回の活性化が大きく、IBS において腹痛と陰性情動の形成に関与していることが報告されている。さらに SERT 遺伝子多型と薬剤への反応性についての報告もあり、SERT 遺伝子多型は今後も IBS の病態を明らかにするうえで重要な役割を担うものと考えられている。免疫や炎症に関与するサイトカインに関してもその遺伝子多型と IBS との関連も発見されており、tumor necrosis factor super family 15 (TNFSF15) の rs4263839 遺伝子多型の G allele が IBS 特に便秘型のリスク因子としての関与が報告されている。

われわれはこれまでに β 3-adrenoceptor (β 3-AR) および cholinergic receptor muscarine 3 (CHRM3) の遺伝子多型と IBS との関係について報告してきた⁷⁾。 β 3-AR 遺伝子多型のうち T/C 型の頻度が対照群と比較し IBS 群で有意に高く、また CHRM3 遺伝子多型では IBS 群を病悩期間で3年以上の群と3年未満で分けた場合に、T/C 型は3年以上の群に有意に多く、T/T 型は3年未満の群が有意に多い結果であった (Figure 4)。これらの結果から、 β 3-AR が IBS の疾患感受性に、CHRM3 が IBS の罹病期間に関与している可能性が示唆された。さらに、我々は脳腸相関に関連しているとされる消化管ホルモン、脳腸ペプチドにも注目し、中でも calcitonin gene-related peptide (CGRP)、transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1)、transcription factor 7-like2 (TCF7L2) の3つの遺伝子多型と IBS との関連についても報告し、TRPV1 遺伝子多型 (rs222747) のうち C/C 型が IBS の年齢に関与している可能性が示唆されている⁸⁾ (Figure 5)。しかしながら、これらの報告は IBS との関与が考えられるが、病態との関連に関してはいまだ結論が得られてはいないのが現状である。同じ遺伝子多型の研究であっても、国や人種によって関連性が異なることから環境要因の影響が伺うことができ、

その原因遺伝子の同定は容易でない。今後のさらなる研究により客観的な診断およびより適切な治療へと結びつくことが期待される。

おわりに

IBS の病態について QOL、炎症性サイトカイン、食餌、遺伝子多型の面から言及した。IBS における消化管運動異常、内臓知覚過敏、心理的異常の 3 つの病態が相互に関連していると考えられており、その概念を説明する鍵として脳腸相関が挙げられている。最近話題の腸内細菌叢と脳腸相関の関連も含め今後のさらなる解明が期待される。

文献

1. Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al. Rome III: The Functional. Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. McLean, VA: Degnon, 2006.
2. Heitkemper MM, Jarrett ME, Levy RL, et al. Self-management for women with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2:585-596, 2004.
3. 千葉俊美, 久多良徳彦, 佐藤正樹, 他. 過敏性腸症候群の QOL および High Sensitive CRP の意義. 消化器科 36:452-458, 2003.
4. Chiba T, Kudara N, Sato M, et al. Colonic transit, bowel movements, stool form, and abdominal pain in the irritable bowel syndrome by treatments with calcium polycarbophil. Hepato-Gastroenterol 52:1416-1420, 2005.
5. Chiba T, Sato K, Fujiwara S, et al. Serial changes in cytokine expression in irritable bowel syndrome patients following treatment with calcium polycarbophil. Hepato-Gastroenterol 58:1527-1530, 2011.
6. 千葉俊美, 久多良徳彦, 佐藤邦彦, 他. 過敏性腸症候群における食物アレルギーの関与. 消化と吸収 34:292-296, 2012.
7. Onodera S, Chiba T, Sugai T, et al. A genetic association between $\beta 3$ -adrenoceptor and cholinergic receptor muscarinic 3 polymorphisms in irritable bowel syndrome. Hepato-Gastroenterol 58:1474-1478, 2011.
8. Toya Y, Chiba T, Sugai T, et al. Association between brain-gut peptide polymorphisms and irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol Res 2:576-80, 2013.

Figure Legends

Figure 1: SF-36 計算値-ポリカルボフィル製剤投与前後-

ポリカルボフィル製剤投与により「RE: 日常役割機能-精神」、「SF: 社会生活機能」、「VT: 活力」および「MH: 心の健康」において有意に QOL の改善を認めた。

Figure 2: 高感度 CRP-ポリカルボフィル製剤投与前後-

IBS 患者の高感度 CRP (H-CRP)をポリカルボフィル製剤投与前後において検討したところ、下痢型では投与後に低下傾向を示し、便秘型では有意に H-CRP の低下を示した。

Figure 3: MCP-1 in IBS patients -下痢型および便秘型-

下痢型の血清 MCP-1 が便秘型と比較して有意に高値を示した。

Figure 4: 下痢型および便秘型における β 3-AR と CHRM3 遺伝子多型

β 3-AR 遺伝子多型のうち T/C 型の頻度が対照群と比較し IBS 群で高いことを示した。

Figure 5: TRPV1 C/C genotype

TRPV1 遺伝子多型 (rs222747) において C/C 型の頻度が IBS 患者を 65 歳で 2 群に分けた場合、65 歳以上に有意に多い結果を示した。

Figure 1:

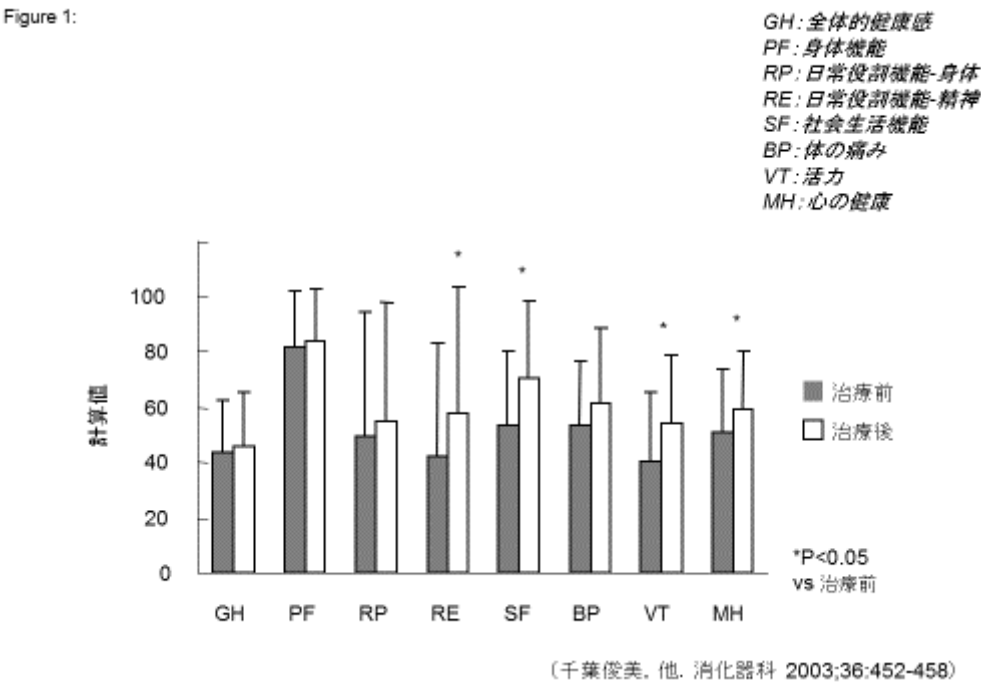
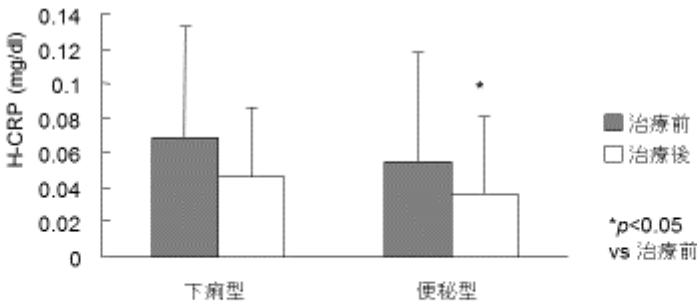


Figure 2:

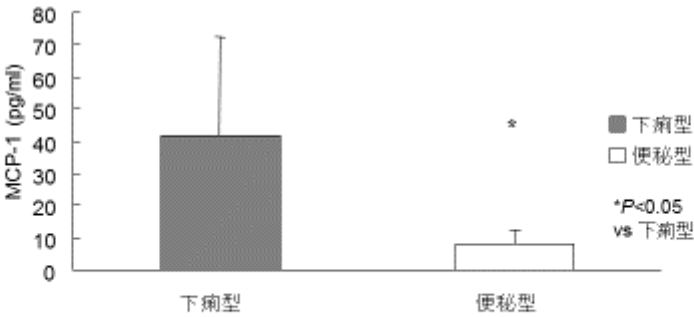
Figure 2:



(Chiba T et al. Hepato-Gastroenterol 2011;58:1527-1530)

Figure 3:

Figure 3:



(Chiba T et al. Hepato-Gastroenterol 2011;58:1527-1530)

Figure 4:

Figure 4:

	Genotype	Non IBS n=73	IBS n=81	Odds ratio	95% CI	P-values
β3-AR	C/C	12 (16.4)	15 (18.5)	1.1	0.5-2.7	0.02
	T/C	19 (26.0)	36 (44.4)	2.3	1.1-4.5	
	T/T	42 (57.5)	30 (37.0)	0.4	0.2-0.8	
Chi-squared test						0.02
CHRM3	C/C	2 (2.7)	3 (3.7)	1.4	0.2-8.4	0.91
	T/C	27 (37.0)	28 (34.6)	0.9	0.5-1.7	
	T/T	44 (60.3)	50 (61.7)	1.1	0.6-2.0	
Chi-squared test						0.91

(): %

(Onodera S, Chiba T et al. Hepato-Gastroenterol 2011;58:1474-1478)

Figure 5:

Figure 5:

TRPV1 C/C					
Age years, (%)		gender / n (%)		OR (95%CI)	<i>P</i>
		male	female	male vs female	
< 65	n=30	20 (66.7)	10 (33.3)	Reference	
≥ 65	n=8	3 (37.5)	5 (62.5)	0.3 (0.6-1.5)	0.06
Subgroup of IBS/ n (%)					<i>P</i>
		IBS-C	IBS-D	NonDNonC	
< 65	n=30	6 (20.0)	19 (63.3)	5 (16.7)	
≥ 65	n=8	4 (50.0)	4 (50.0)	0 (0.0)	0.16
Disease duration					
		years / n (%)		OR (95%CI)	<i>P</i>
		<3	≥ 3	<3 vs ≥ 3	
< 65	n=30	18 (60.0)	12 (40.0)	Reference	
≥ 65	n=8	2 (25.0)	6 (75.0)	4.5 (0.8-26.1)	0.08

(Toya Y, Chiba T et al. J Gastroenterol Hepatol Res 2013;2:576-80)