

2 内臓知覚過敏のメカニズム

奥村利勝

旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野（第三内科）教授

機能的消化管障害とは

1

通常、腹痛や腹部不快感を訴える患者に対して臨床像のみで器質的疾患か否かを鑑別することは困難で、まずはさまざまな検査を実施する。しかし、検査で器質的異常が認められないことも多く、このような場合は過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome：IBS）など機能的消化管障害と診断することになる。

2016年に公刊されたRome IVでは、機能的消化管障害は死に至る疾患ではないが、quality of life（QOL）が障害されることが治療の根拠となっている。本疾患は、たとえば日常的なストレスや心理状態が神経系を介して消化管運動や内臓知覚に影響を及ぼし、症状や疾病行動が生じると理解されている。したがって、消化器内科で対応する疾患といえども、中枢神経と消化器、すなわち脳腸相関の理解が必要となる。本疾患は非常に頻度が高く、QOL低下が顕著であり、睡眠障害やうつ状態といった精神的な問題を抱えることが非常に多いという臨床的特徴があり、目にみえる異常がないことが1つのキーワードとなる。そして、病態、治療に未解明の多くの問題が残されている。内臓知覚を含めた消化管機能の制御に関する知見は非常に少ない。通常、消化器内科医は目にみえる異常を見つけ、それに対処するというストラテジーであるが、本疾患に限ってはそのストラテジーでは対応できないことが大きな特徴といえる。

1973年のGutに、直腸にバルーンを挿入し水を加えていく

と、健常人は約60ccでは全く痛みはなく、約100ccで2人に1人が痛くなり、約300ccで全員が痛みを訴えるが、IBS患者は約60ccで2人に1人が痛くなり、約100ccで全員が痛くなることが報告されている。健常人には軽微な刺激でも、IBS患者は非常に大きな刺激と感じるということで、この内臓知覚過敏がIBSの本態であると40年以上前に提唱された。現在もこの仮説が、検査では異常はないが、腹痛が生じるIBSの病態の主要因だろうと考えられている。しかし、内臓知覚過敏の詳細な脳内メカニズムは、残念ながらいまだほとんど明らかにされていない。

ただ最近ではfunctional MRIにより、脳内機能の評価が可能となっている。2011年にGastroenterologyで報告されたメタ解析では、IBS患者は直腸伸展刺激によって前帯状回、島皮質、中脳中心灰白質、扁桃核の活動が亢進していることが示された。これらの部位は内臓知覚を受容する部位であり、IBSでは健常人に比べて知覚受容部位の神経活動が亢進することが問題であるとわかってきた。

機能的消化管障害にオレキシンが関与

2

われわれは1990年以前から、中枢性胃腸機能調節に関する分子についての研究を集行的に行ってきた。オレキシンは摂食中枢である外側視床下部（lateral hypothalamus：LH）にのみ発現する神経ペプチドで、脳室内投与によって食欲は増進する。LHは消化器機能調節の上位中枢でもあることから、オレキシンは胃腸機能調節にも関与すると考えて私は研究を開始した。

麻酔下では動物も痛み刺激に鈍感になることから、意識下のラットをボールマニケージに入れ、肛門から直腸に非常に小さなバルーンを挿入し、0.1ccずつ膨らませ、痛みを表出する腹筋収縮を筋電図で評価するというモデルで脳室にオレキシンを投与して検討した。その結果、オレキシンは用量依存性に痛み閾値を上昇させることがまずわかった。モルヒネでも痛みに対して鈍感になるが、オレキシン1受容体拮抗薬の前投与によりモルヒネの作用は減弱することから、内因性オレキシンも内臓知覚を鈍麻させることがわかった。また

PROFILE



Toshikatsu Okumura

おくむら・としかつ ●1984年旭川医科大学医学部卒業、1992年米国Duke大学留学、1994年奥村医院（釧路市）、1995年旭川医科大学病院第3内科医院、助手、講師を経て2002年旭川医科大学病院総合診療部教授を13年間勤め、2016年旭川医科大学内科学講座消化器血液腫瘍制御内科学分野教授。