

総説

Functional Dyspepsia (FD) の隘路をさぐって

中嶋 均

東邦大学医療センター大森病院先端健康解析センター教授

要約：Functional dyspepsia (FD) はこれまで形態学にウエートが置かれていた消化管疾患に一石を投じた疾患概念である。しかし、その実態はまだまだ混沌としているといっても過言ではない。われわれは、イヌやヒトの空腹時に発生する胃から十二指腸、空腸へと伝わっていく収縮運動 migrating motor complex (MMC) とこの FD との関連を検討する機会を得た。社会習慣や食糧事情の変遷に伴う近代の食習慣の変化や近年新たに出現することになった自律神経系の障害などが誘因となって MMC の障害が惹起され、このことが一因となり FD の出現に関与している可能性が示唆された。胃潰瘍や胃癌の診断と治療が確立された現代において、新たな課題として注目されてきたこの FD の病態に胃の運動を1つの切り口として迫ってみた。

東邦医学会誌 60(5)：282-287, 2013

索引用語：migrating motor complex (MMC), 騒音ストレス, 機能性胃腸症, 機能性ディスぺプシア

Functional dyspepsia (FD) は「機能性ディスぺプシア」という語で新聞にも登場する用語となった¹⁾。しかし、その診断と治療に関してはまだまだ満足のいく経過とは言いきれない。その語の示す通り、機能異常であるため容易に病態を解明できないことから妥当で確かな治療法が確立されていない。本稿では、これまでのわれわれの研究の一端を示し、現在の FD の立つ位置を示すことができれば幸いである。

始まりはいつか

FD は少なくとも古代の石器時代には存在しなかったのではなかろうか。この時代は狩猟が中心であり基本的には定期的な収穫、食物の貯蔵など計画的な食物の確保は困難な時代であった。食物が入手できればその時には食べられるが、次はいつ食べられるかわからない時代だった。これらのことからおそらくこの時代には FD は存在しなかったものと推測される。

わが国の食事文化的な時代考証には、石器時代のような“食物があるときに食べる”時代から、農耕文化の始まりによる“定期的な食物摂取”が確認されるのは平安時代と

の説があり、現代のように1日3回の定時の食事習慣が定着したのは江戸時代の初期であろうとするのが一般的である。それから400年が経過し、食料の供給事情も変化しこの事情も変わってきた。そしてさらに社会生活の多様化が定時摂取に影響を及ぼす最近の時代はさらにまた食習慣の変化を引き出す状況になりつつある。われわれはこの社会の変化とそれに伴った食習慣の変化が FD に影響するところが大きいものと想定している。つまり、定時の食事はせいぜい数百年前に始まったことであり、1日3回の食事に至っては約300年にすぎない。それより以前は“食べられる時に食べていた”と考えるのが妥当で、従って FD なる症状も存在しなかったのではないかと考えるのは容易である。

FD の定義

Rome III に基づき診断されることが多いが²⁾、臨床的には厳密な適応は無いが器質的疾患の否定がなされていることが基本的な事項であることは言うまでもない。一般的には Table 1 に示すごとく、消化管の機能障害として過敏性腸症候群と双壁をなす疾患である。癌や潰瘍などを含めて内視鏡検査において病的な所見が指摘できないにもかかわらず

らず、上腹部症状が依然として持続する、それも長期にわたって続く場合には疑ってみる必要がある。ただ形態上の異常が指摘できないものの、もう1つ可能性として忘れてならないのは胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD) と言われる病態である。本稿では詳細を割愛するが、この疾患の鑑別をきちんとしておくことが大事である。

Migrating motor complex (MMC)

1993年に Itoh et al.³⁾が発表した migrating motor complex (MMC) はイヌおよびヒトにおける空腹時の規則的な運動であるが、健常者の胃 (gastric-MMC: G-MMC) および十二指腸を含めた小腸 (intestinal-MMC: I-MMC) で空腹時にみられ、その意義については消化管、特に上部消

化管において生理学的に存在する収縮であり、摂食された食物が消化されるために不可欠な機能と考えられている。Fig. 1にあるように60~90分ごとに定期的に出現する大きな振幅を示す蠕動の亢進であり一定時間続くと消失し、そしてまた次の蠕動に備えて準備に入ることになる。すなわち休止期に入るわけである。このMMC、食物が胃の中に入った途端に消失し、一瞬にしてトーンの低い振幅の小さな動きに変化する⁴⁾。このような変化が摂食時と空腹時に繰り返されているのである⁵⁾。その意義については上述のごとくであるが、動物の種によりその内容は少し異なることも把握しておきたい。イヌ以上の哺乳類ではMMCの誘発は motilin でなされることが良く知られており Itoh⁴⁾によると原則としては motilin の分泌が正常になされていれば、そのあとに誘発されたMMCが出現して遠位腸管に伝わっていくことになる。一方、げっ歯類では motilin の代わりに ghrelin がMMCの誘発を惹起していることが確認されている。

Table 1 Rome III Diagnostic Criteria for Functional Dyspepsia²⁾

Must include:

≥1 of the following:

- Bothersome postprandial fullness
- Early satiation
- Epigastric pain
- Epigastric burning

AND

No evidence of structural disease (including at upper endoscopy) that is likely to explain symptoms

Symptoms must have been present for the last 3 months

MMCの異常とFD

FDの症状としては腹痛、早期満腹感、もたれ感などがあり、その成因としては gastric emptying time の遅延、gastric accommodation の障害、visceral hypersensitivityなどがほぼ1/3ずつを占めているため、これらの運動障害は約60%は胃運動機能の異常であろうと考えられている。

多彩な症状を呈するとされているFDであるが、形態的な異常がないことが原則である。運動の観点からはいろいろなアプローチがなされている。その1つにこのMMC

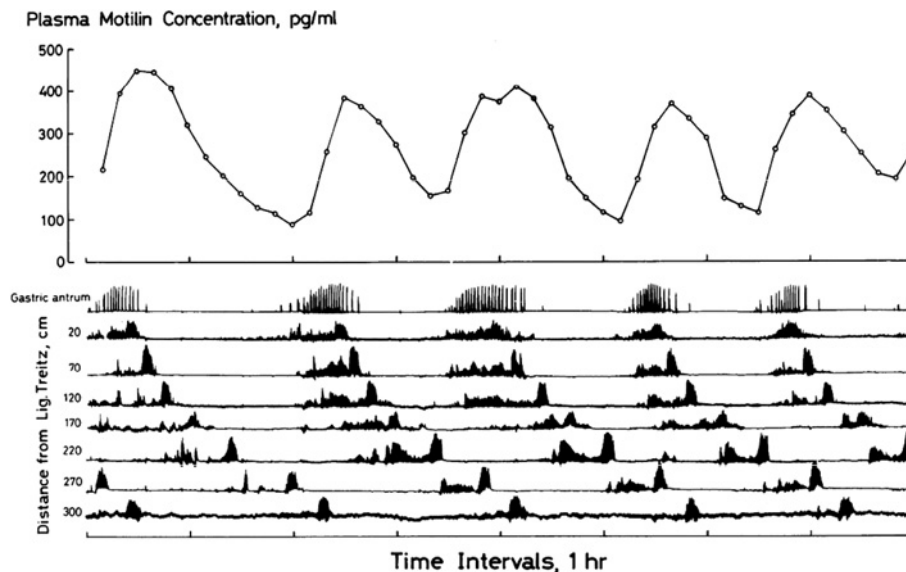


Fig. 1 Migrating motor complex (MMC) and plasma motilin in dog.³⁾

Plasma motilin levels fluctuate, and peak concentrations are well correlated with phase III contractions. This suggests that motilin released into blood circulation contributes to the MMC in conscious dogs.

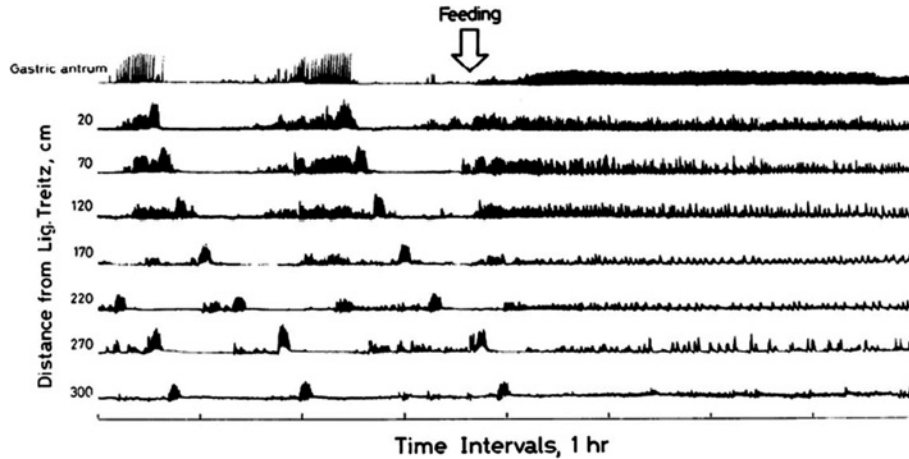


Fig. 2 Interdigestive contractions are much more potent than postprandial contractions.⁴⁾

In a fasting state, phasic contractions originating in the stomach migrate distally. This migrating motor complex occurs spontaneously every 90 min in conscious dogs and disappears immediately after feeding.

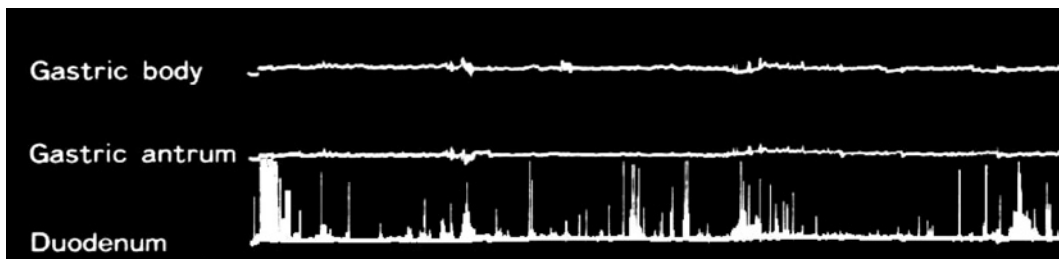


Fig. 3 Acoustic stress inhibits gastric migrating motor complex (MMC) but not duodenal MMC in conscious dogs.⁶⁾

During acoustic stress, motility completely disappears in the gastric body and antrum. Duodenal MMC is not affected.

の異常が想定されている。

MMCの異常はどのような機序からFDへと繋がってくるのでしょうか。Fig. 2に示した運動のチャートでも示されているように、規則正しくあたかも時計が時刻を刻むがごとく出現するMMCであるが、この波形が乱れてしまう最も明確な事態は食物が摂取されて胃に取り込まれてくることである。胃の中に食物（固形物）が入ってくることによりこの規則性が失われ振幅の小さな帯状の弛緩したような緊張感のない波形に速やかに変わってしまう。いったんこの波形に変化してしまうと回復には9~10時間を要する。この時間は胃の内容物が排出されて次の食物流入に備えるための後始末準備の時間であると考えられている。この摂食による運動曲線は空腹時のMMCより小さなものであるが、逆に言うとMMCというのは胃の運動としては最大のものでありそれは盛んに食物をこなしている食後の運動より、より激しい収縮であるとも言える。このMMCの障害が食後の胃のもたれや早期満腹感などのFD症状発

言に関与しているという考え方がある。Fig. 3にKusano et al.が示したFD患者でのMMCのチャートを示したが、I-MMCは保たれているがG-MMCは障害されているのが示されている⁶⁾。さてこのMMCの障害であるがどのような機序で出現するのであるでしょうか。

Ariga et al.はratを使用した実験で報告している⁷⁾。その内容はratにfixed feedingといわれる定期的に時間を決めて餌を与えた場合とfree feedingさせた場合を比較するとghrelin分泌値やMMCの出現に有意差が得られたということである。GhrelinはヒトのFDの切り札としてヒトへの応用が期待されている消化管ホルモンであるが、現在のところは明らかなエビデンスは得られていない。ただし、ratを含むげっ歯類ではヒトでは重要な消化管ホルモンであるmotilinに相当するものであることはよく知られているところである⁸⁾。したがって、free feedingでこのghrelinの分泌に差が出るということは、free feedingが胃の運動機能に障害を来す可能性があることを示唆するもの

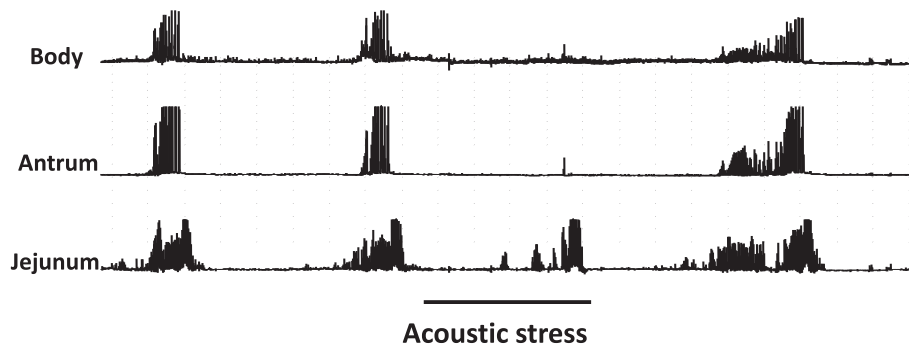


Fig. 4 Impaired gastric migrating motor complex (MMC) in a patient with functional dyspepsia.

In a patient with functional dyspepsia and MMC abnormality, gastric MMC (gastric body and antrum) is disturbed but duodenal MMC maintains a regular rhythm.

である。Fixed feedingがfree feedingに比較してより良い選択であるということになる。

他の要因としてわれわれは現代社会における多様なストレスの影響を想定して、イヌの実験を行い、その結果を示したのがFig. 4である。ストレスとしてacoustic stressという騒音ストレスをイヌに負荷して胃の運動の変化を見たものである⁹⁾。このストレスを負荷することによりG-MMCの出現が障害される一方でI-MMCは温存されることを示しており、胃の運動の障害であるFDの病因として有力な証拠である。この実験では実際のストレスでMMCの障害が確認されたが、ストレスと同等負荷として脳槽内にcorticotropin releasing factor (CRF)を投与すると同じようなMMCの変化が出現することが知られている。つまり、この実験で得られたMMCの障害はストレスに起因するものであることが確認されたことになる。

ここに提示した2つのエビデンスはあくまでもMMCの関連からみたFDの病因であると推測しているものである。

おわりに

FDに関してはその原因がまだ研究途上というのは異論のないところであろう。本稿ではそのほんの一端、われわれが関与した部分を紹介したに過ぎない。FDの研究が難渋(?)しているのは、“FDはそんなに単純なことではない”ということが関連部門に従事している者が共有してい

る認識であることは間違いない。2013年6月にはFD適応の新薬が発売されその効能の評価が本症への関心と研究に影響を与えることになりそうである。

文 献

- 1) 朝日新聞. 2013年6月6日朝刊「患者を生きる」機能性ディスぺプシア
- 2) 福土 審: 機能性消化管障害: Rome III 基準と病態生理. 日内会誌 **96**: 1220-1227, 2007
- 3) Itoh Z, Sekiguchi T: Interdigestive motor activity in health and disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* **82**: 121-134, 1983
- 4) Itoh Z: Motilin and clinical application. *Peptides* **18**: 593-608, 1997
- 5) Ueno T, Uemura K, Harris MB, et al.: Role of vagus nerve in postprandial antropyloric coordination in conscious dog. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **288**: G487-495, 2005
- 6) Kusano M, Sekiguchi T, Kawamura O, et al.: Disturbed initiation of gastric interdigestive migrating complexes despite high plasma motilin levels in patients with low gastric pH. *Dig Dis Sci* **43**: 1697-1700, 1998
- 7) Ariga H, Imai K, Chen C, et al.: Does ghrelin explain accelerated gastric emptying in the early stages of diabetes mellitus? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **294**: R1807-1812, 2008
- 8) Ariga H, Imai K, Chen C, et al.: Fixed feeding potentiates interdigestive gastric motor activity in rats: Importance of eating habits for maintaining interdigestive MMC. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **294**: G655-659, 2008
- 9) Nakajima H, Mochiki E, Zietlow A, et al.: Mechanism of interdigestive migrating motor complex in conscious dog. *J Gastroenterol* **45**: 506-514, 2010

A New Approach to Functional Dyspepsia

Hitoshi Nakajima

Professor, Department of General Medicine and Emergency Care, School of Medicine, Faculty of Medicine,
Toho University

ABSTRACT: Functional dyspepsia (FD) is a new clinical entity in upper gastrointestinal disorders. Its pathologic background is not well understood, but research on its pathology and treatment are ongoing. The author's research group is studying upper gastrointestinal motility, especially migrating motor complex (MMC). The findings suggest a strong link between FD and abnormality in MMC. This report describes the pathophysiology of FD in relation to gastric motility.

J Med Soc Toho 60 (5): 282–287, 2013

KEYWORDS: migrating motor complex (MMC), acoustic stress, functional dyspepsia (FD)

中嶋 均教授 ご略歴

1952年 7月16日生
 1979年 3月 弘前大学医学部卒業
 1981年 6月 同 第1内科
 7月 五所川原市立西北中央病院第1内科
 1982年 4月 大館市立総合中央病院第2内科
 1983年 4月 平内町立中央病院内科
 1984年 4月 公立野辺地病院内科
 1985年10月 東京都立駒込病院消化器内科
 1987年10月 公立米内沢総合病院内科
 1990年10月 弘前大学医学部第1内科 助手
 1993年10月 同 講師
 1995年 3月 弘前大学医学部 退職
 4月 黒石市立病院内科部長
 2000年 4月 東京都立駒込病院消化器内科医長
 2007年 3月 Duke University Research Fellow
 2008年 1月 Medical College of Wisconsin, Postdoctoral Fellow
 7月 東邦大学医学部総合診療・救急医学講座 講師
 2011年 7月 東邦大学医療センター大森病院 先端健康解析センター長
 2012年 1月 東邦大学医療センター大森病院 先端健康解析センター教授
 現在に至る

受賞など

1993年 日本消化器内視鏡学会学会賞受賞
 2006年 三越厚生事業団三越医学研究助成受賞
 2008年 平成20年度東邦大学創立60周年記念学術振興基金奨学金受入

専攻分野

消化器病学, 内科診断学

免許および資格

日本大腸肛門病学会専門医・指導医, 日本消化器病学会専門医・指導医,
日本医師会認定産業医, 日本消化管学会胃腸科認定医

学会の役職 (公的委員会活動などを含む)

日本大腸肛門病学会評議員, 日本消化器内視鏡学会評議員 (地方会評議員兼任), 日本消化器病学会評議員 (地方会評議員兼任), 日本消化管学会評議員, 厚生労働省難治性膝疾患研究班事業に研究協力者として参加 (平成17年), American Gastroenterological Association (AGA) International Member, American Society For Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) International Member