

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

分子消化器病 (2013.09) 10巻3号:230～235.

【消化器感染症-慢性炎症-消化器機能障害、この三角関係をみつめる】
Post-infectious FDの病因を探る

奥村 利勝

Post-infectious FD の病因を探る

奥村利勝*

KEY WORDS

Post-infectious FD, 残存粘膜炎症, 腸内細菌叢, 脳胃腸軸

SUMMARY

急性の感染性胃腸炎後に生じる感染後機能性ディスぺプシア (PI-FD) の疾患概念が確立されつつある。疾患概念が提唱されてからいまだ10年と、得られている知見も断片的であるが、現時点での報告をまとめた。加えて、想定される発症メカニズムについて残存する消化管粘膜の炎症と腸内細菌叢の構成変化を巻き込んだ脳胃腸軸の観点から、PI-FD の発症メカニズムに関する私見を示した。

はじめに

感染後機能性ディスぺプシア (post-infectious functional dyspepsia : PI-FD) の概念は21世紀に入ってからのものであり、まだまだ広く浸透しているとはいえない。この疾患に関する研究報告もまだまだ少ないが、現時点での知見をまとめ、周辺の知見を加えて、PI-FD の発症メカニズムを考察した。

PI-FD とは

IBS の発症においては感染性胃腸炎が契機となっている場合があり、感染後過敏性腸症候群 (post-infectious irritable bowel syndrome : PI-IBS) とよばれる。Thabane¹⁾のメタアナリシス (2007年) によると、細菌性感染性腸炎後のPI-IBS のオッズ比 (OR) は5.86 [95% 信頼区間 (CI) 3.60-9.54] で健常者の約6倍と示唆されている。感染性腸炎後, 3, 6, 12, 24~36ヵ月後のそれぞれでORは7.58, 5.18, 6.37, 3.85であり、経年的に低下するとはいえ、急性感染性胃腸炎後の数年はIBSの

*OKUMURA Toshikatsu/旭川医科大学総合診療部

発症リスクが高くなる。

一方、FDにおいても急性胃腸炎後に発症する症例が少なからずあることがわかってきた。Tackら²⁾は2002年に400例のFD患者を解析し、17%にあたる66名がその病歴から急性胃腸炎後発症したFD、すなわちPI-FDであることを報告した。このPI-FD群はそうでないFD群にくらべて、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染、胃排出や胃知覚過敏には差は認めないが、有意に適応性弛緩 (gastric accommodation) が障害されることをバロスタットなどを用いた研究から明らかにした。さらに、2002年にスペインの村で発生したサルモネラによる急性胃腸炎の集団発生を前向きに調査したコホート研究結果が報告され、1年後のFDの発症は健常者では2%であるのに対して急性胃腸炎群では13.4%と有意に高く、急性胃腸炎後にFDが発症することが明らかにされた³⁾。興味深いことに、この研究では同時にIBS発症についても解析され、1年後のIBS発症は健常者では0.8%、急性胃腸炎後では10%と、やはり急性胃腸炎後にIBSの発症率が亢進していた。FDとIBS発症患者のうちFDのみが43%、IBSのみが21%、両方のオーバーラップが36%であり、IBS症状よりむしろFDに関連した症状のほうが頻度が高かった。疾患概念としてはPI-IBSが先行するが、実際にはPI-FDのほうが多いのかもしれない。PI-FDは*H. pylori*感染によるディスペプシア症状とは明確に区別されるべきものであろう。両者の大きな違いは、*H. pylori*感染によるディスペプシア症状は持続感染が原因で症状があるときには*H. pylori*が胃粘膜に感染しているはずであるが、一方、PI-FDでは先行する感染はあるものの、通常数週間以内には病原の微生物はいなくなると考えられ、PI-FDと診断されるときには病原微生物はいない。すなわち、先行する感染により誘導され、数年におよぼ何らかの変化がPI-FDの病態に深く関与するだろうことを示唆する。

■ 一般的なFDの病態

FDの病態には多因子が関与する⁴⁾⁵⁾。胃排出遅延、胃底部の適応性弛緩障害、拡張に対する胃知覚過敏、十二指腸空腸異常運動や精神的異常などがFDの病態に関与

することが明らかにされている。FDの症状発現に胃が深くかかわるが、十二指腸内の酸や脂肪に反応する消化管運動や内臓知覚の異常がFDの病態に関与することも明らかにされてきた。また十二指腸粘膜での好酸球の増加など、十二指腸での免疫活性がFDで亢進していることも病態に関与すると考えられている。

■ PI-FDで報告されている病態 ：十二指腸粘膜の炎症、CCKとPI-FD

Kindtら⁶⁾によるとPI-FDと考えられる症例の十二指腸粘膜の持続する巣状のT細胞集簇、CD4陽性細胞数の減少やクリプト周囲のマクロファージ数の増加が示された。腸クロム親和性細胞 (enterochromaffin cell: EC細胞) 数は変化はなかったとも報告された。PI-IBSでは結腸粘膜にEC細胞数が増加することが報告されているが⁷⁾、PI-FDでは異なっている。これらの変化は、感染による炎症を収束させるための免疫反応が十分にはたらかないことで、PI-FDの病態メカニズムに関与することを示唆すると考察している。

Liら⁸⁾によると、PI-FD患者の十二指腸粘膜内EC細胞数は、通常のFD患者や健常者にくらべて有意に高いことが示された。これはPI-IBSでの報告と同様であるが上述したKindtらの報告と異なり、今後の詳細な検討が必要である。マスト細胞数はPI-FDおよび通常のFDでは健常者にくらべて有意に増加していることも示された。EC細胞やマスト細胞から分泌されるセロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) やヒスタミンなどの生理活性物質濃度もPI-FDで増加していることから、これらの分子がPI-FDの病態に関与している可能性を示唆した。

Futagamiら⁹⁾は138人のRome III診断基準を満たすFD患者と20人の健常者を比較検討した。全例に上部消化管内視鏡検査がおこなわれた。肉眼的に十二指腸炎と診断されたのはPI-FDの5.6%しかなかった。しかし、病理学的には健常者にくらべて有意に十二指腸粘膜の組織学的炎症程度が強かった。PI-FD患者の上腹部焼灼感と十二指腸炎の程度には相関が認められた。PI-FD患者の組織学的十二指腸炎と胃排出は、*H. pylori*の感染の有無にかかわらず、関係がなかった。PI-FD患者のCD68

陽性細胞数は心窩部痛症候群 (epigastric pain syndrome : EPS) や食後愁訴症候群 (postprandial distress syndrome : PDS) などの通常 FD のサブタイプの患者にくらべて有意に増加していた。Chemokine (C-C motif) receptor 2 (CCR2)/C68 陽性細胞数は PI-FD 患者で健常者にくらべて有意に増加していた。以上の成績をもとに、CCR2 陽性マクロファージなどの十二指腸粘膜への炎症細胞浸潤は、PI-FD の病態に重要な役割を果たすと考察している。

ランブル鞭毛虫 (Giardia) 感染後に IBS や FD の発症が高まることが知られている¹⁰⁾。Dizdar ら¹¹⁾は、Giardia 感染後の PI-IBS/FD 患者 29 例と Giardia 感染後完全に回復したコントロール群 19 例の血中および十二指腸粘膜内の 5-HT とコレシストキニン (cholecystokinin : CCK) 濃度を比較検討した。PI-IBS/FD 患者では食後の腹痛、吐き気、膨満感などの腹部症状の発現 (80%) がコントロール群 (26%) にくらべて有意に高率であった。また、PI-IBS/FD 患者でうつスコアが高く、quality of life (QOL) スコアが低かった。空腹時の 5-HT 濃度は 2 群間で差がなく、十二指腸粘膜内 5-HT 濃度も両群間で差がなかった。高炭水化物食負荷による血中 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindoleacetic acid : 5-HIAA) は、負荷前より PI-IBS/FD 群で低値で食事負荷後もこの低値は継続した。Giardia 感染 6 ヶ月以降の PI-IBS/FD 患者の十二指腸粘膜内 5-HT 含有 EC 細胞数がコントロール (60.8+11.9) にくらべて PI-IBS/FD (27.04+5.8 cell/mm²) で有意に減少していた。細菌性胃腸炎後の PI-IBS の直腸粘膜の 5-HT 濃度が増加しているとの報告があるが、消化管粘膜の 5-HT 細胞への影響は、細菌感染と Giardia 感染では異なるのかもしれない。また、十二指腸と直腸粘膜では感染 (後) の 5-HT 細胞への影響が異なるのかもしれない。一方、Giardia 感染後の IBS/FD 患者では十二指腸粘膜の CCK 細胞が有意に増加していたが、EC 細胞数は有意に少なかった。Giardia 感染後の PI-IBS/FD 群でも有意ではなかったが血中 CCK 濃度がコントロール群にくらべて高い傾向 (p=0.07) にあった。また興味深いことに、食事負荷後の血中 CCK 濃度は 1, 2, 3 時間の値が腹部膨満感スコアと有意な正の相関が認められた。CCK は満腹感を伝える

ホルモンとして機能していると考えられているが、胃排出を抑制する作用があることが古くより明らかにされている¹²⁾。Giardia 感染後 IBS/FD 患者で血中 CCK 濃度と腹部膨満感の相関関係には CCK による胃排出遅延作用が関与することを推定させ、CCK 分泌系の変化が Giardia 感染後の PI-FD に重要な役割を果たすことを推定させる。今後この現象が Giardia 感染に特異的な変化なのか、ほかの細菌感染やウイルス感染後にも認められる普遍的な現象なのかを明らかにする必要がある。

PI-FD/IBS 発症に腸内細菌叢の構成異常や先行する抗菌薬投与は関係ないのか？

ほとんどの PI-IBS や Mearin ら³⁾が報告したようにサルモネラ感染後の PI-FD のように、細菌感染による感染性胃腸炎後に IBS/FD の発症率が高まることは、すでに広く受け入れられた事実である。しかし、この発症にはおそらく細菌感染症に対して抗菌薬投与があったことも推定される。この抗菌薬の投与はその後の PI-IBS/FD の発症に影響を与えてはいないのだろうか？ 興味深いことに、Mearin ら³⁾のサルモネラ胃腸炎後のコホート研究では、全解析症例の 8% しか抗菌薬が投与されていないが、この抗菌薬投与群のほうが抗菌薬を投与されていない群にくらべて PI-FD (20% vs 12%) や PI-IBS (17.6% vs 9.3%) の発症頻度が高かった (統計学的には有意ではないが) ことが報告されている。この抗菌薬を投与された群の炎症程度が高かったことに由来する可能性は否定できないが、抗菌薬を使用したことの直接および間接的効果が PI-FD や PI-IBS の発症率を高める可能性も否定できない。

腸内細菌叢の変化は、インフラマソームの変化を介したインターロイキン (IL)-1 などの炎症および免疫調節因子と連関して、肥満や脂肪性肝炎などの病態に密接に関与することが近年明らかになってきた¹³⁾。加えて IBS と腸内細菌叢の関連についても多くの知見が蓄積されつつある。Simren ら¹⁴⁾による最近の ROME Foundation report では、腸内細菌叢の構成異常が消化管の自律神経機能の変化や消化管粘膜のバリア機能、そして脳胃腸軸

の機能を変化させ、IBSなどの機能性消化管障害 (functional gastrointestinal disorders: FGIDs) の症状の発現に関与していると記載している。最近、幼少期に投与された少量の抗菌薬がその後の生体の脂肪蓄積に長く影響を及ぼすこと、そしてこの作用は抗菌薬による腸内細菌叢の変化に関与していることが報告されている¹⁵⁾。以上のような断片的な知見を総合して考えると、感染性胃腸炎そのもの、もしくは投与された抗菌薬は腸内細菌叢の構成を変化させ、その結果何らかのメカニズム (サイトカインプロファイルの変化など) を介して胃十二指腸粘膜の炎症や免疫能を変化させ、上部消化管機能へ影響を与え、PI-FDの病態に関与するのではないかと想像する。

Zaniniら¹⁶⁾による最近の報告では、2009年にイタリアの1地方で生じた飲み水に混入したノロウイルスによる集団感染性腸炎患者とその地域の非感染者コントロールを前向きに調査した成績が報告されている。IBSの診断はRome IIIにしたがった。1年後のPI-IBS発症率はコントロールにくらべてOR11.4であり、ウイルス性の感染性腸炎後のPI-IBSも細菌性腸炎後のPI-IBS同様に高率に発症することが示された。一方、細菌感染による場合とは異なり、ウイルス性の場合には、腸炎の症状程度はPI-IBSの発症に関与しないことも示された。

Thabaneら¹⁾による報告と異なり、性、年齢、下痢症状の期間の長さ、排便回数の増加、強い腹痛、血便、体重減少、発熱、不安や抑うつなどの心理的問題などはウイルス性胃腸炎後のPI-IBSの発症危険因子ではなかった。細菌感染性胃腸炎後にもウイルス性胃腸炎後にもPI-IBSの発症率が高まることに大きな違いはなく、急性の消化管炎症がその後のIBS発症に深く関与することは明らかであろう。しかし胃腸炎の症状程度がPI-IBSの発症に関与するとされる細菌性胃腸炎と、関与しないとされるウイルス性胃腸炎の違いは、もしかすると治療に抗菌薬が使われたことにも左右されるのかも知れない。

IL-1 β の関与?

急性胃腸炎後に生じるFDは、上述した消化管粘膜の病理学的変化の特徴を考慮すると、感染に伴う炎症や免

疫系の何らかの分子メカニズムを想定せざるをえないだろう。PI-IBSでは腸管粘膜でのIL-1 β の発現亢進が報告されている¹⁷⁾。PI-FDでも同様な変化があるか否かは明らかにされないが、IL-1 β などのサイトカインがPI-FDの病態に関与する可能性はあるだろう。これまでわれわれのグループを含めIL-1が胃機能へ影響を及ぼすことが報告されてきた^{18)~22)}。最近の研究では、意識下ラットの胃前庭部運動が投与したリポ多糖 (LPS) やIL-1 β により抑制され、このLPSによる胃運動抑制がIL-1アンタゴニストによりブロックされることから、内因性のIL-1が胃運動抑制に関与することを報告した²³⁾。したがって、PI-FDの病態にも、増加したサイトカインがFDの病態に関与する可能性が推定され、今後明らかにされることが期待される。

PI-FDに脳胃腸軸の関与は?

炎症による生体反応に脳内オレキシンシグナルが関与することが報告されている²⁴⁾。われわれはこれまで脳内オレキシンが消化管機能に及ぼす影響を検討し、脳内オレキシンシグナルの低下がFGIDsの病態を引き起こす可能性を提唱している^{25)~33)}。オレキシンは中枢神経に作用して、迷走神経依存性に胃酸分泌、胃運動や大腸運動を促進する。また、食欲促進、睡眠覚醒リズムの調節にも関与する³⁴⁾。さらに、オレキシンシグナルの低下はうつ状態を引き起こす。すなわち、オレキシンシグナルが低下すると、消化管機能が障害され、食欲不振、睡眠障害、うつ状態が誘導される。これらはFD患者で認められる臨床的特徴を一元的に説明しうるものである²⁵⁾。最近の研究から、炎症が脳内オレキシンシグナルの低下を介して生体機能変化に関与するとの知見²⁴⁾は、PI-FDの病態にも脳内オレキシンシグナルの低下が部分的に関与する可能性を感じさせる。今後、オレキシンなどの中枢神経系に作用して消化管機能に影響を及ぼす分子が、通常のFDだけでなくPI-FDの病態にもどのように関与するかを明らかにする必要がある。図1は上述した知見をもとに作成した、PI-FDの発症メカニズムに関する私見を示したものである。感染性胃腸炎の後に残存する消化管粘膜の炎症は、IL-1 β などのさまざまなメディエー

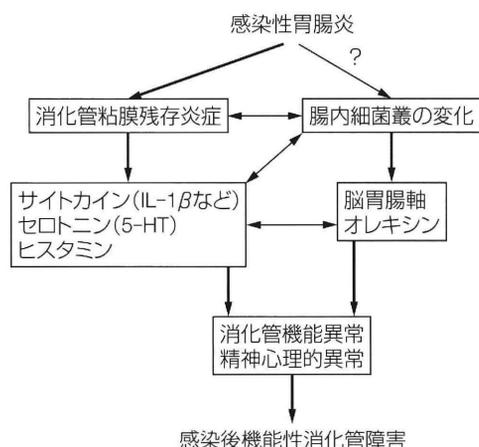


図1 PI-FDの発症メカニズムに関する仮説

ターを介して消化管運動、適応性弛緩や内臓知覚などの消化管機能やうつ状態や不安障害などの精神心理的異常をきたし、PI-FDの発症に関与する。一方、いまだ明らかにはされていないが、感染性胃腸炎後の変化として、また残存する粘膜の炎症が各種のメディエーターを介して腸内細菌叢の構成変化を誘導する。この変化は脳胃腸軸を介してPI-FDの発症に関与する。この場合、脳内オレキシンシグナルの低下が一元的に消化管機能障害と精神心理的異常を説明する。現時点では、非常に未熟な仮説であるが、今後、この可能性を検証していきたい。

おわりに

PI-FDに関するこれまでの報告をまとめ、独断的な私見を加えてPI-FDの発症メカニズムに関する考察をした。そもそも、通常の(非感染性)FDの病因や病態の全貌が明らかにされていない現在、PI-FDの全貌を明らかにすることはむずかしいが、感染性胃腸炎後に生じるといふ客観的な特徴がトリガーになっていることを基本に、多角的な研究がおこなわれることを期待したい。



文献

1) Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK : Systematic review and meta-analysis : The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*

26 : 535-544, 2007

- 2) Tack J, Demedts I, Dehondt G *et al* : Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* **122** : 1738-1747, 2002
- 3) Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A *et al* : Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak : one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* **129** : 98-104, 2005
- 4) Lee KJ, Tack J : Duodenal implications in the pathophysiology of functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* **16** : 251-257, 2010
- 5) Miwa H, Watari J, Fukui H *et al* : Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* **26** (suppl 3) : 53-60, 2011
- 6) Kindt S, Tertychnyy A, de Hertogh G *et al* : Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* **21** : 832-e56, 2009
- 7) Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR *et al* : Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* **125** : 1651-1659, 2003
- 8) Li X, Chen H, Lu H *et al* : The study on the role of inflammatory cells and mediators in post-infectious functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* **45** : 573-581, 2010
- 9) Futagami S, Shindo T, Kawagoe T *et al* : Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* **105** : 1835-1842, 2010
- 10) Hanevik K, Dizdar V, Langeland N *et al* : Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection. *BMC Gastroenterol* **9** : 27, 2009
- 11) Dizdar V, Spiller R, Singh G *et al* : Relative importance of abnormalities of CCK and 5-HT (serotonin) in *Giardia*-induced post-infectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* **31** : 883-891, 2010
- 12) Liddle RA : Cholecystokinin cells. *Annu Rev Physiol* **59** : 221-242, 1997
- 13) Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C *et al* : Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* **482** : 179-185, 2012
- 14) Simrén M, Barbara G, Flint HJ *et al* : Intestinal microbiota in functional bowel disorders : a Rome foundation report. *Gut* **62** : 159-176, 2013
- 15) Cho I, Yamanishi S, Cox L *et al* : Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* **488** : 621-626, 2012
- 16) Zanini B, Ricci C, Bandera F *et al* : Incidence of post-

- infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol* **107** : 891-899, 2012
- 17) Gwee KA, Collins SM, Read NW *et al* : Increased rectal mucosal expression of interleukin 1 β in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* **52** : 523-526, 2003
- 18) Okumura T, Uehara A, Kitamori S *et al* : Prevention by interleukin-1 of intracisternally injected thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced gastric mucosal lesions in rats. *Neurosci Lett* **125** : 31-33, 1991
- 19) Uehara A, Okumura T, Kitamori S *et al* : Interleukin-1 : a cytokine that has potent antisecretory and anti-ulcer actions via the central nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* **173** : 585-590, 1990
- 20) Okumura T, Uehara A, Okamura K *et al* : Inhibition of gastric pepsin secretion by peripherally or centrally injected interleukin-1 in rats. *Biochem Biophys Res Commun* **167** : 956-961, 1990
- 21) Uehara A, Okumura T, Sekiya C *et al* : Interleukin-1 inhibits the secretion of gastric acid in rats : possible involvement of prostaglandin. *Biochem Biophys Res Commun* **162** : 1578-1584, 1989
- 22) Sütő G, Király A, Taché Y : Interleukin 1 beta inhibits gastric emptying in rats : mediation through prostaglandin and corticotropin-releasing factor. *Gastroenterology* **106** : 1568-1575, 1994
- 23) Tsuchiya Y, Nozu T, Kumei S *et al* : IL-1 receptor antagonist blocks the lipopolysaccharide-induced inhibition of gastric motility in freely moving conscious rats. *Dig Dis Sci* **57** : 2555-2561, 2012
- 24) Grossberg AJ, Zhu X, Leininger GM *et al* : Inflammation-induced lethargy is mediated by suppression of orexin neuron activity. *J Neurosci* **31** : 11376-11386, 2011
- 25) Takahashi N, Okumura T, Yamada H *et al* : Stimulation of gastric acid secretion by centrally administered orexin-A in conscious rats. *Biochem Biophys Res Commun* **254** : 623-627, 1999
- 26) Yamada H, Okumura T, Motomura W *et al* : Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats. *Biochem Biophys Res Commun* **267** : 527-531, 2000
- 27) Okumura T, Takeuchi S, Motomura W *et al* : Requirement of intact disulfide bonds in orexin-A-induced stimulation of gastric acid secretion that is mediated by OX1 receptor activation. *Biochem Biophys Res Commun* **280** : 976-981, 2001
- 28) Yamada H, Takahashi N, Tanno S *et al* : A selective orexin-1 receptor antagonist, SB334867, blocks 2-DG-induced gastric acid secretion in rats. *Neurosci Lett* **376** : 137-142, 2005
- 29) Yamada H, Tanno S, Takakusaki K *et al* : Intracisternal injection of orexin-A prevents ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *J Gastroenterol* **42** : 336-341, 2007
- 30) Okumura T, Takakusaki K : Role of orexin in central regulation of gastrointestinal functions. *J Gastroenterol* **43** : 652-660, 2008
- 31) Okumura T, Nozu T : Role of brain orexin in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol* **26** (suppl 3) : 61-66, 2011
- 32) Nozu T, Kumei S, Takakusaki K *et al* : Central orexin-A increases colonic motility in conscious rats. *Neurosci Lett* **498** : 143-146, 2011
- 33) Nozu T, Tuchiya Y, Kumei S *et al* : Endogenous orexin-A in the brain mediates 2-deoxy-D-glucose-induced stimulation of gastric motility in freely moving conscious rats. *J Gastroenterol* **47** : 404-411, 2012
- 34) Sakurai T : The neural circuit of orexin (hypocretin) : maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* **8** : 171-181, 2007

おくむら・としかつ

奥村利勝 旭川医科大学総合診療部 教授

北海道釧路市生まれ。
 専門は神経消化器病。
 研究テーマは脳腸関連。
 趣味はご当地ミニ提灯収集。