

PCLS 2023/6/8

下腹部痛Update

木村先生から、IBSに整腸剤はどう
なんですか？と聴かれる

三原 弘

(札幌医科大学総合診療医学講座)

COI 開示

発表者名 三原 弘

- ・ 演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべきCOI関係にある企業などはありません

下腹部症状の歴史 (病名、病態解明)

1988年IBSが定義される

腹痛・腹部不快感のない下痢は機能性下痢

腹痛・腹部不快感のない便秘は機能性便秘

便通異常のない腹痛は機能性腹痛症候群

2006年ROMEIII (福土審先生、松枝啓先生)

便秘型 IBS (IBS-C、Bristol1,2)、下痢型 IBS

(IBS-D、Bristol6,7) : 混合型 IBS (IBS-M)、

分類不能型 IBS (IBS-U)

- ・腹痛あるいは腹部不快感

- ・排便によって改善する

2016年ROMEIV

- ・腹痛 (腹部不快感は除外)

- ・排便に関連する

2014年IBS診療ガイドライン初版

2020年IBS診療ガイドライン2版

https://www.jstage.jst.go.jp/article/naika/96/6/96_1220/_pdf

https://www.jstage.jst.go.jp/article/nisshoshi/116/7/116_543/_pdf/-char/ja

https://www.jstage.jst.go.jp/article/nisshoshi/111/7/111_1323/_pdf

心身症の歴史 (病態 << 訴えの強さ)

1962年阿部が不定愁訴を定義

1999年BarskyらがFSS(Functional somatic syndromes)を定義:

症状の訴えや傷つき、障害の程度が、確認できる組織障害の程度に比して大きいという特徴をもつ症候群

2008年HatcherらがMUS

(medically unexplained symptoms) を報告

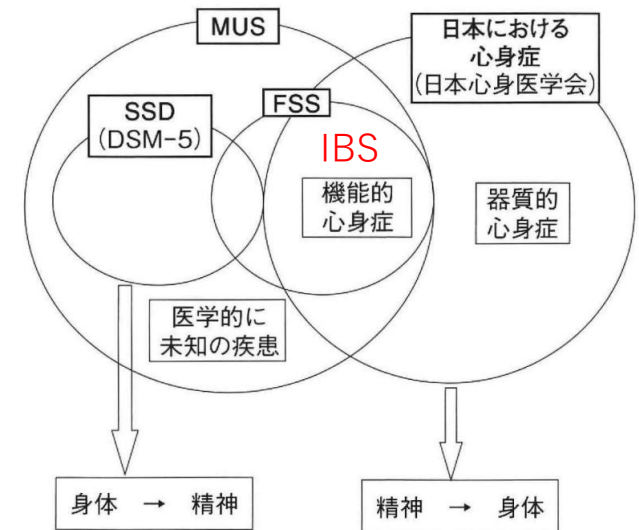


Fig. 1 機能性身体障害および心身症の相互関係

病態

ストレスホルモン（CRH，視床下部）が消化管の運動や感覚亢進を引き起こす
 交感神経活性化が腸管の運動を阻害する

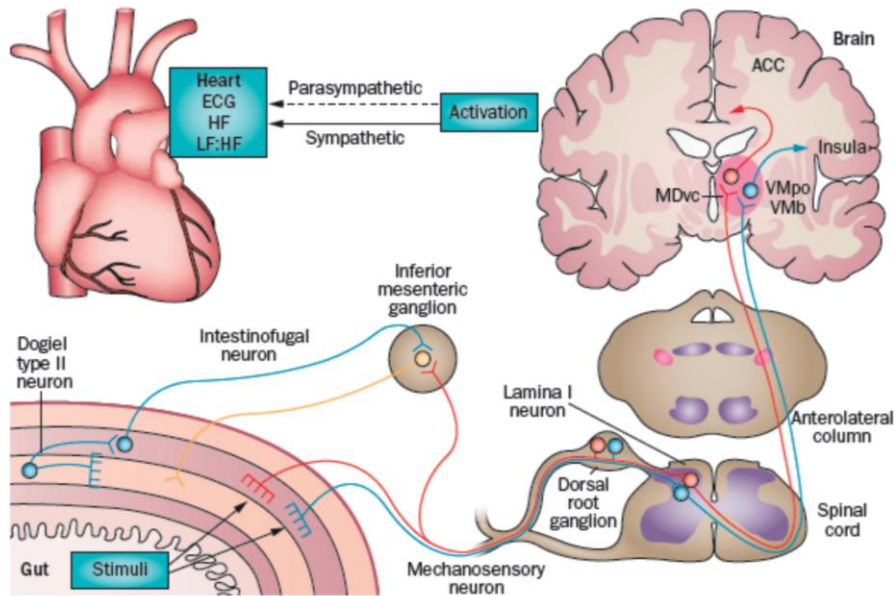


Figure 4. IBSの内臓痛覚経路(文献49より許可を得て引用). 視床を介する経路を主に図示した. 消化管に軽度の刺激信号が加わっても, Dogiel II型神経と腸抑制反射神経(intestinfugal neuron)を介して交感神経節後神経が発火し, 平滑筋収縮が抑制されて消化管内圧は恒常性の範囲を越えて上昇しないように調節されている. 消化管に痛覚閾値を越えた内圧上昇などの侵害刺激信号が加わると, 細径感覚線維で構成される感覚神経が興奮し, 後根神経節を介して脊髄後角のラミナ I 神経に信号を伝える. ラミナ I 神経は脊髄視床路, 脊髄網様体路を視床まで上行する. ここから, 島, 前帯状回, 前頭前野に信号が投射される. ラミナ I 神経には傍小脳脚核, 更には, 扁桃体中心核・視床下部を賦活化する経路も存在する.

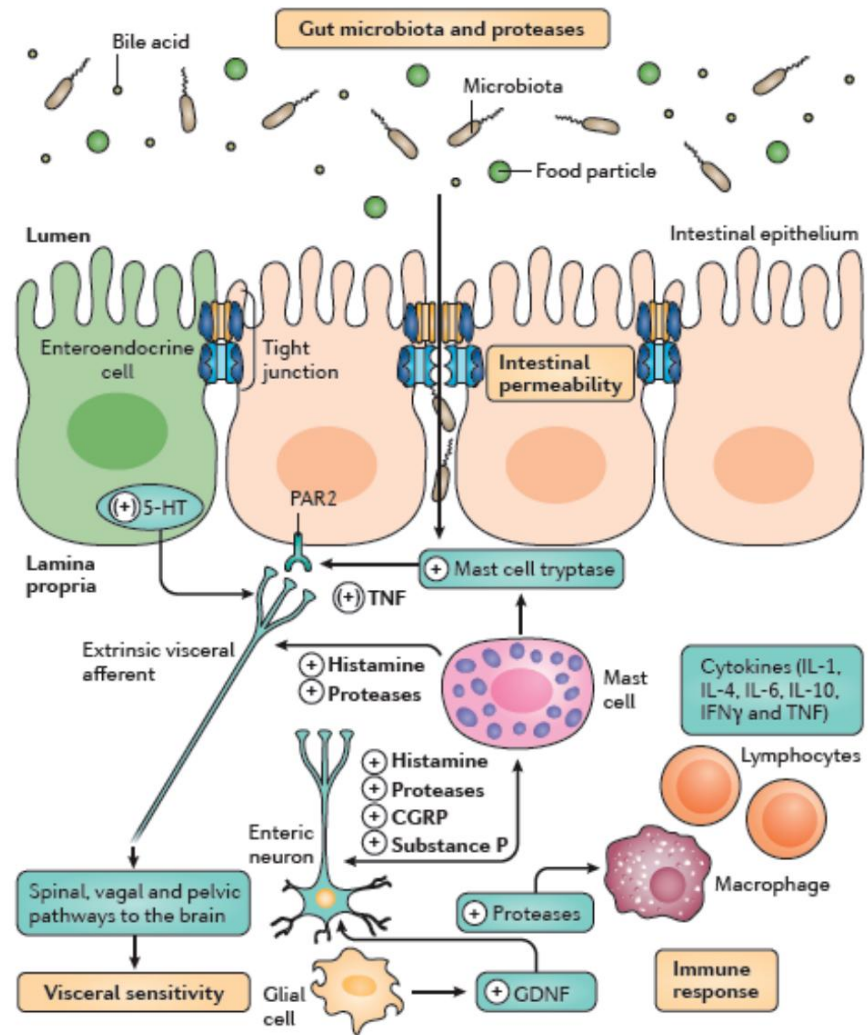


Figure 1. IBSの消化管から中枢に至る病態: IBSの腸内細菌は患者へのストレス負荷との相乗作用により, 粘膜透過性亢進を招く. ストレス負荷による肥満細胞脱顆粒はその一要因となる. 粘膜透過性亢進は, 粘膜微小炎症と神経の感作を招き, 内臓知覚過敏を介して中枢神経に影響を及ぼす. 文献2より許可を得て引用.

病態と治療

Summary

	以前の常識	今の流れ
疾患概念	—	感染性腸炎後 IBS (post-infectious IBS : PI-IBS) という病態概念が追加
診断基準	Rome III 診断基準	Rome IV 診断基準
症状	腹痛+腹部不快感	腹痛に統一
回数	3 カ月間で月に 3 日以上症状	週 1 回以上
治療薬	下痢型 IBS には 5-HT ₃ 拮抗薬が、便秘型 IBS には粘膜上皮機能変容薬が第一段階として推奨	第一段階の治療薬にプロバイオティクス、高分子重合体、漢方薬、抗アレルギー薬の組み合わせも可

		推奨	EL
CQ3-1	IBSに食事指導・食事療法は有用か？	弱	B
CQ3-2	IBSに食事以外の生活習慣の改善・変更は有用か？	弱	B
CQ3-3	IBSに高分子重合体，食物繊維は有用か？	強	A
CQ3-4	IBSに消化管運動機能調節薬は有用か？	弱	B
CQ3-5	IBSに抗コリン薬は有用か？	弱	B
CQ3-6	IBSにプロバイオティクスは有用か？	強	A
CQ3-7	IBS-D に5-HT ₃ 拮抗薬は有用か？	強	A
CQ3-8	IBS-D に止痢薬は有用か？	弱	C
CQ3-9	IBS-C に粘膜上皮機能変容薬は有用か？	強	A
CQ3-10	IBS-C に胆汁酸，胆汁酸トランスポーター阻害薬は有用か？	弱	B
CQ3-11	IBS-C に5-HT ₄ 刺激薬は有用か？	弱	B
CQ3-12	IBS-C に非刺激性下剤は有用か？	弱	C
CQ3-13	IBS-C に刺激性下剤は有用か？	弱	D
CQ3-14	IBSに抗うつ薬は有用か？	弱	A
CQ3-15	IBSに抗不安薬は有用か？	弱	B
CQ3-16	IBSに心理療法は有用か？	強	B
CQ3-17	IBSに漢方薬は有用か？	弱	C
CQ3-18	IBSに抗アレルギー薬は有用か？	強	A
CQ3-19	IBSに抗菌薬は有用か？	弱	A
CQ3-20	IBSに補完代替医療は有用か？	弱	A
CQ3-21	IBSに麻薬およびその類似薬は有用か？	弱	C
CQ3-22	IBSの症状を有する者を放置しないこともしくは治療中断しないことは有用か？	弱	C
FRQ 3-1	IBSに抗精神病薬・気分安定化薬は有用か？		
FRQ 3-2	IBSに便秘薬は有用か？		
FRQ 3-3	IBSには重症度に応じた治療が有用か？		

	推奨	EL	NNT
CQ3-3 IBSに高分子重合体, 食物繊維は有用か?	強	A	食物繊維 NNT=10 可溶性おおぼこ NNT=7 不溶性ぬか 効果なし Low FODMAP diet NNT = 4 (Am J Gas 109:1367-1374,2014)
CQ3-6 IBSにプロバイオティクスは有用か?	強	A	7
CQ3-7 IBS-D に5-HT3 拮抗薬は有用か?	強	A	8
CQ3-9 IBS-C に粘膜上皮機能変容薬は有用か?	強	A	8
CQ3-16 IBSに心理療法は有用か?	強	B	2-4
CQ3-18 IBSに抗アレルギー薬は有用か?	強	A	4?

表1 ポリカルボフィルカルシウムの平均大腸通過時間, 排便回数, 便性状, 腹痛に及ぼす変化

	下痢型 IBS			便秘型 IBS		
	治療前	8 週後	p-value	治療前	8 週後	p-value
平均大腸通過時間 (hour)	2.1 ± 3.3	9.4 ± 10.5	0.02	51.2 ± 28.0	34.6 ± 30.0	0.01
排便回数 (回 / 週)	22.5 ± 6.3	9.5 ± 3.5	<0.001	2.1 ± 0.4	4.0 ± 1.9	0.004
Bristol 便性状	4.3 ± 0.7	3.8 ± 0.4	0.04	1.9 ± 0.4	3.3 ± 0.7	<0.001
腹痛	1.7 ± 0.5	0.6 ± 0.7	<0.001	1.4 ± 0.5	0.9 ± 0.8	0.02

(Chiba T, et al. Hepatogastroenterology 2005; 52: 1416-1420 ⁴⁾ より作成)

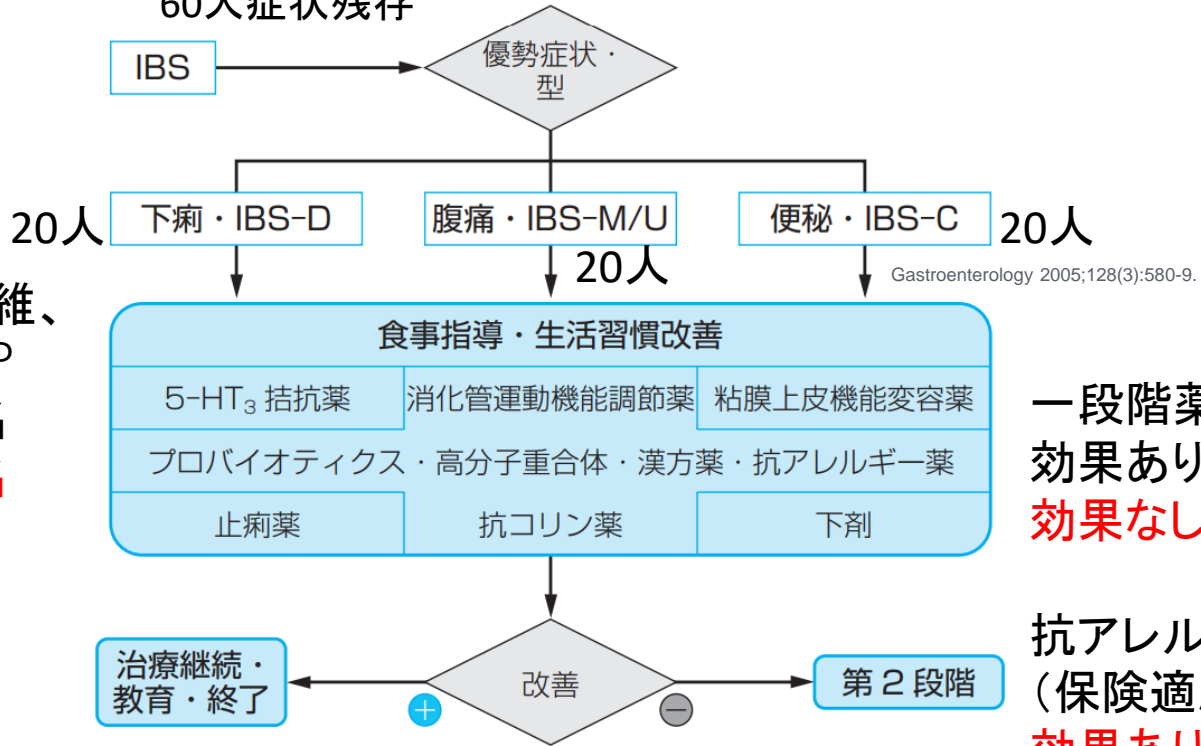
国民の10%にIBS症状 100人のIBS患者

IBS の治療ガイドライン：第1段階

プラセボ効果40.2%

(Neurogastroenterol Motil (2005) 17, 332-340)

60人症状残存



可溶性食物繊維、
Low FODMAP
効果あり 15名
効果なし 45名

一段階薬物療法
効果あり6名
効果なし39名

抗アレルギー薬
(保険適応外)
効果あり10名?
効果なし30名?

IBSの病態生理を患者が理解できる言葉で十分に説明し、納得を得る。ここまでの過程において、良好な患者-医師関係をつくっておくことが重要である。治療の目標は患者自身の評価による症状改善である。まず、型を問わずに、食事と生活習慣改善を指導する。IBSの治療の初期段階である第1段階に際しては、分類のIBS-C、M/U、Dの4型をもとに、あるいは、下痢、腹痛、便秘の優勢症状に基づいて、消化管主体の治療を行う。

まず、消化管運動機能調節薬、あるいは、プロバイオティクス(ビフィズス菌や乳酸菌などの有用菌)、もしくは、高分子重合

CMDT2023の記載

- 整腸剤は症状とるが、利益証明されていない
- AGA2020,ACG2021では推奨されていない

AGA2020

Gastroenterology. 2020[PMID: 32531291]

いません。¹⁷⁵1回の試験で利益を示した多数の個々のプロバイオティクス株を考えると、IBSの子供と成人に対するプロバイオティクスの潜在的な利益を排除することはできません。しかし、テクニカルレビューパネルは、査読済みの出版物もレビューに利用できる生データもない多数の登録済みプロトコルも特定し、出版バイアスの可能性を浮き彫りにしました。過敏性腸症候群に対するプロバイオティクスの使用に関する幅広いデータはかなりのものですが、十分に厳密な方法で研究された単一の菌株または組み合わせはありません。

ACG2021

Am J Gastroenterol[PMID:33315591]

要約すると、IBSの治療におけるプロバイオティクスの使用は、この状態における腸内微生物叢の重要性を考えると、重要な研究分野です。しかし、既存の文献を解釈することは、小規模な研究、プロバイオティクスの複数の種類と株、個々の症状に対する一貫性のない利点、および米国FDAのエンドポイントに基づく厳密な試験の欠如のために問題があります。これらの課題により、メタ分析の実行と解釈が困難になります。まだ同定されていない腸内微生物叢バイオマーカーまたはメタボロミクスマーカーを組み込んだ将来の試験は、プロバイオティクスの有効性を改善する可能性があります。

▪ AGA2022 同様

Gastroenterology 2022;163:137–151

AGA、ACGの記載

「厳密な研究はない」と記載されている。

子供の胃の痛みのためのプロバイオティクス

キーメッセージ

プロバイオティクスは、機能的腹痛のある子供の胃痛の改善において、プラセボ（ダミー治療）よりも優れている可能性があります。

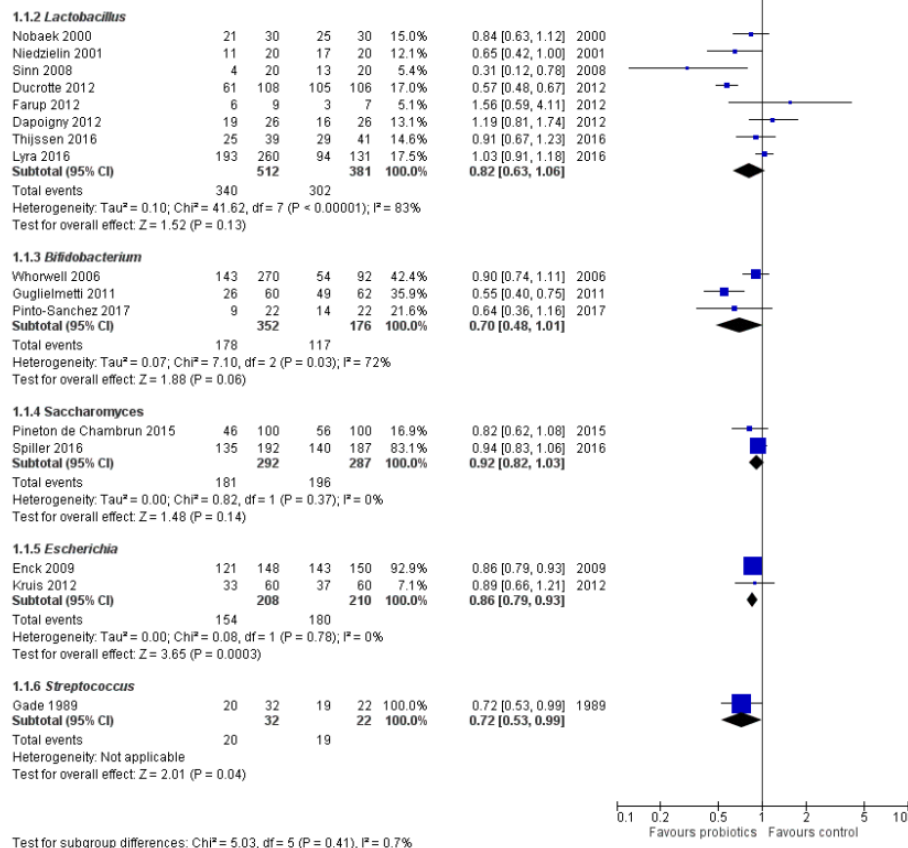
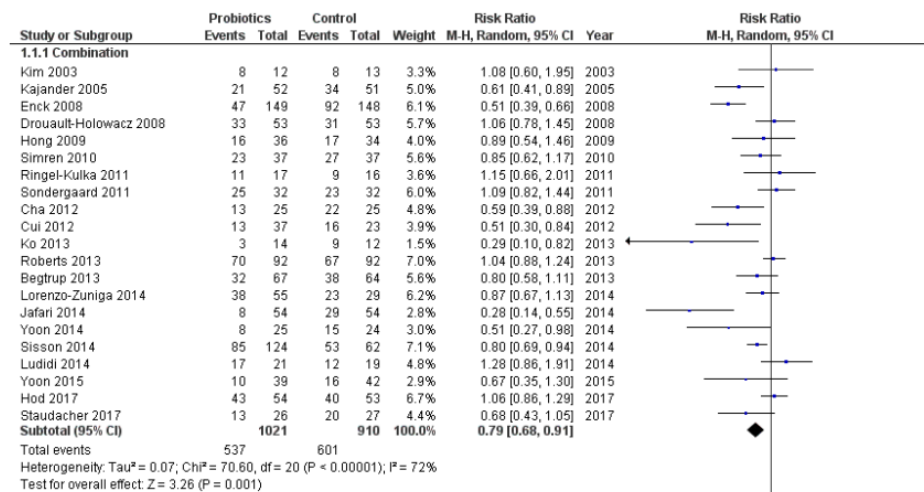
シンバイオティクスは、機能的腹痛を持つ子供の胃痛の改善において、プラセボ（ダミー治療）よりも優れている可能性があります。

コクラン

https://www.cochrane.org/CD012849/GUT_probiotics-management-functional-abdominal-pain-disorders-children

IBSガイドラインで引用されたIBSに対する整腸剤のメタ解析のForest plotと結論

Figure 2. Forest Plot of Randomised Controlled Trials of Probiotics Versus Placebo in Irritable Bowel Syndrome: Effect on Persistence of Symptoms.



結論

プロバイオティクスのどの特定の組み合わせ、種または菌株が IBS に有効であるかは、ほとんどの場合不明のままです。リファキシミンは、非便秘型 IBS の症状を改善する上で中程度の効果があります。

Ford, AC et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 48 (10). 1044-60.2018

	推奨	EL	NNT
CQ3-3 IBSに高分子重合体, 食物繊維は有用か?	強	A	食物繊維 NNT=10 可溶性おおばこ NNT=7 不溶性ぬか 効果なし Low FODMAP diet NNT=4 (Am J Gas 109:1367-1374,2014)
CQ3-6 IBSにプロバイオティクスは有用か?	強	A	7
CQ3-7 IBS-D に5-HT3 拮抗薬は有用か?	強	A	8
CQ3-9 IBS-C に粘膜上皮機能変容薬は有用か?	強	A	8
CQ3-16 IBSに心理療法は有用か?	強	B	2-4
CQ3-18 IBSに抗アレルギー薬は有用か?	強	A	4?

表1 ポリカルボフィルカルシウムの平均大腸通過時間, 排便回数, 便性状, 腹痛に及ぼす変化

	下痢型 IBS			便秘型 IBS		
	治療前	8 週後	p-value	治療前	8 週後	p-value
平均大腸通過時間 (hour)	2.1 ± 3.3	9.4 ± 10.5	0.02	51.2 ± 28.0	34.6 ± 30.0	0.01
排便回数 (回 / 週)	22.5 ± 6.3	9.5 ± 3.5	<0.001	2.1 ± 0.4	4.0 ± 1.9	0.004
Bristol 便性状	4.3 ± 0.7	3.8 ± 0.4	0.04	1.9 ± 0.4	3.3 ± 0.7	<0.001
腹痛	1.7 ± 0.5	0.6 ± 0.7	<0.001	1.4 ± 0.5	0.9 ± 0.8	0.02

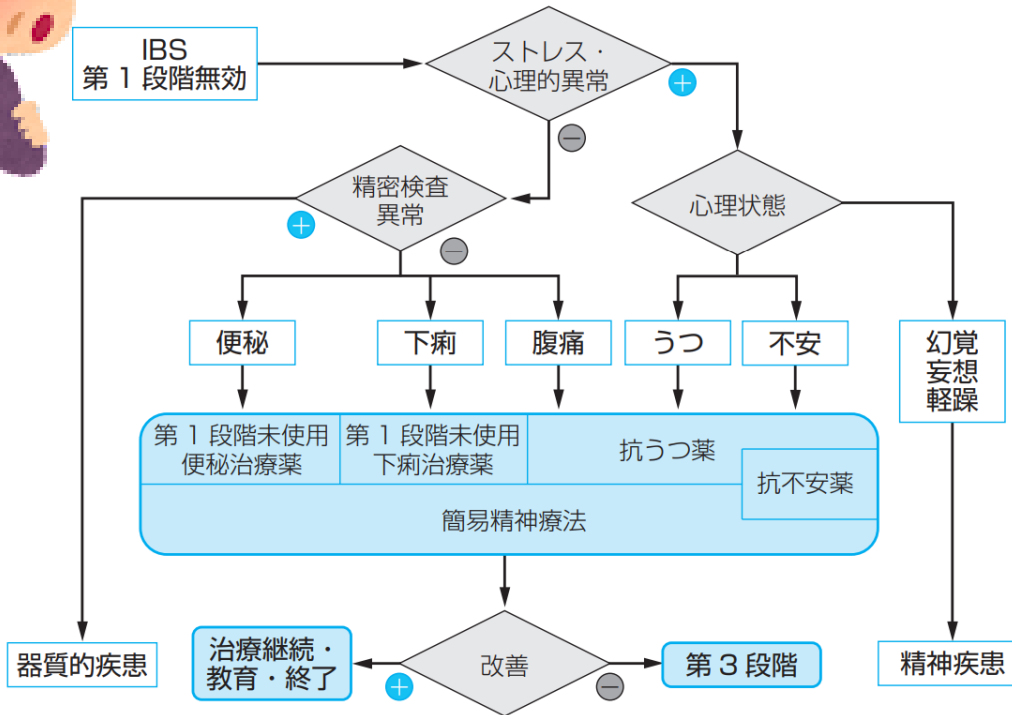
(Chiba T, et al. Hepatogastroenterology 2005; 52: 1416-1420 ⁴⁾ より作成)

CQ3-16 IBSに心理療法は有用か？強B2-4

FRQ 3-1 IBSに抗精神病薬・気分安定化薬は有用か？

IBSの治療ガイドライン：第2段階

100人のIBS患者の30人ぐらい？が第2段階



三原推計

国民：1億2550万2千人

IBS：1255万人（10%）

第2段階IBS：377万人

うつ病 100万人

IBSの治療の中期段階である第2段階に際しては、消化管主体の治療が無効であったことを踏まえ、中枢機能の調整を含む治療を行う。ただし、第1段階の薬物治療との併用も可能である。

まず、患者のストレスあるいは心理的異常が症状に関与するかどうかを判断する。これらの関与が大きければ、病態としてうつが優勢であるのか、不安が優勢であるのかを判断する。うつが優勢であれば抗うつ薬を用いる。不安が優勢であれば、抗不安作用を持つ抗うつ薬を用いるか、あるいは、非ベンゾジアゼピン系抗不安薬の5-HT_{1A}刺激薬を処方する。不安に対してベンゾジアゼピン系抗不安薬を投与せざるを得ない場合は、4～6週間を目安にできる限り短期間にとどめ、ベンゾジアゼピン系抗不安

脳腸相関

1を止める

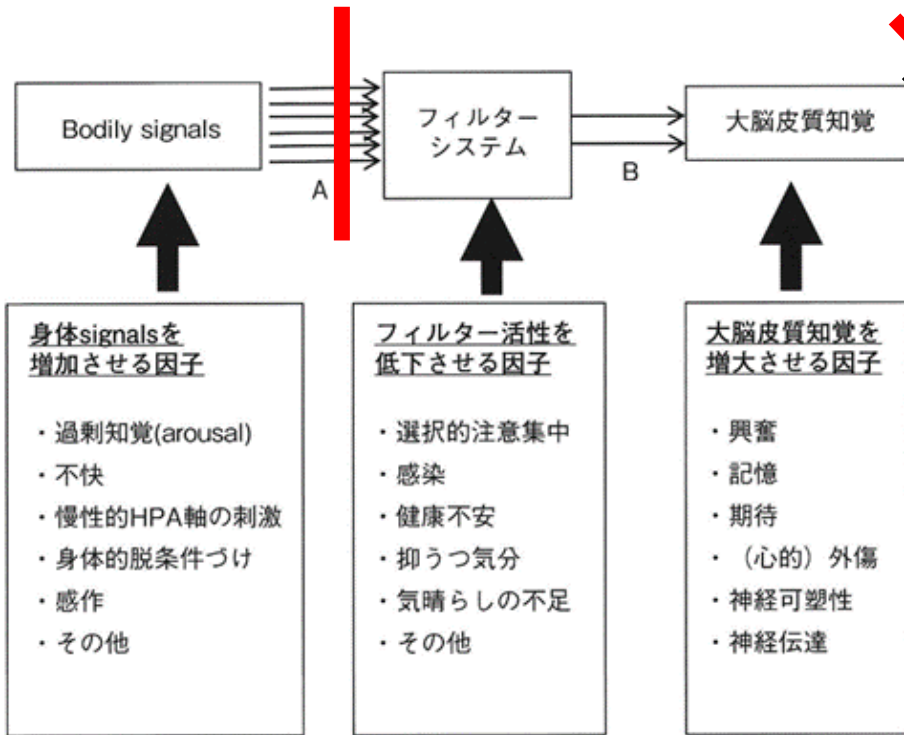


Fig. 3 フィルターシステム

身体は常に内外からの多くの刺激を受けており、それが大脳皮質に送られようとするが (A の部分)、通常はフィルターシステムが作用し、必須の情報のみが大脳皮質に送られる (B の部分)。しかし種々の要因でフィルター活性が低下すると、B の部分の情報が増加し、普段は自覚しないような症状を自覚することになる。

ストレスホルモン (CRH, 視床下部) が消化管の運動や感覚亢進を引き起こす
交感神経活性化が腸管の運動を阻害する

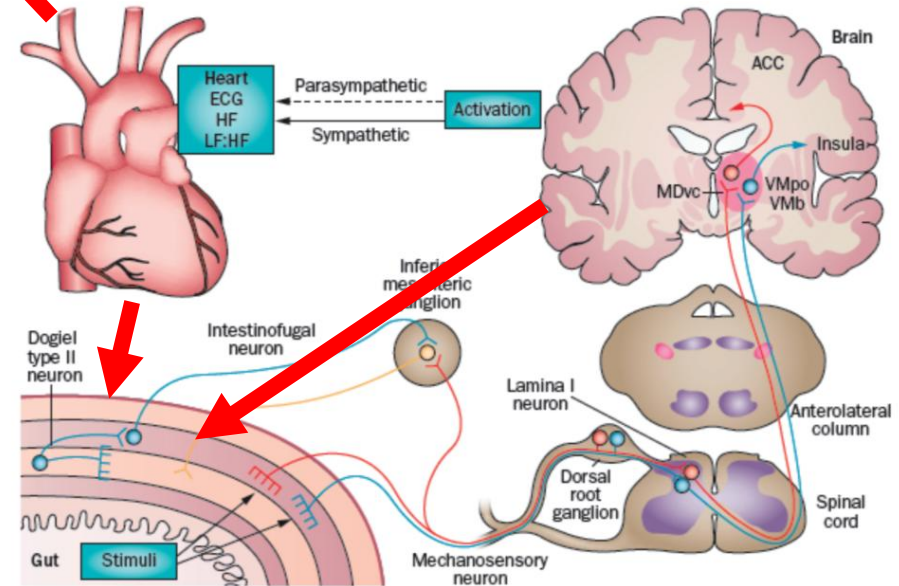
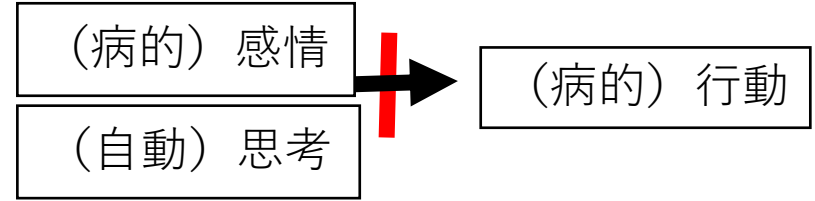


Figure 4. IBSの内臓痛覚経路 (文献49より許可を得て引用)。視床を介する経路を主に図示した。消化管に軽度の刺激信号が加わっても、Dogiel II型神経と腸抑制反射神経 (intestino-fugal neuron) を介して交感神経後神経が発火し、平滑筋収縮が抑制されて消化管内圧は恒常性の範囲を越えて上昇しないように調節されている。消化管に痛覚閾値を越えた内圧上昇などの侵害刺激信号が加わると、細径感覚線維で構成される感覚神経が興奮し、後根神経節を介して脊髄後角のラミナ I 神経に信号を伝える。ラミナ I 神経は脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する。ここから、島、前帯状回、前頭前野に信号が投射される。ラミナ I 神経には傍小脳脚核、更には、扁桃体中心核・視床下部を賦活化する経路も存在する。

IBSに対する心理療法のネットワークメタ解析

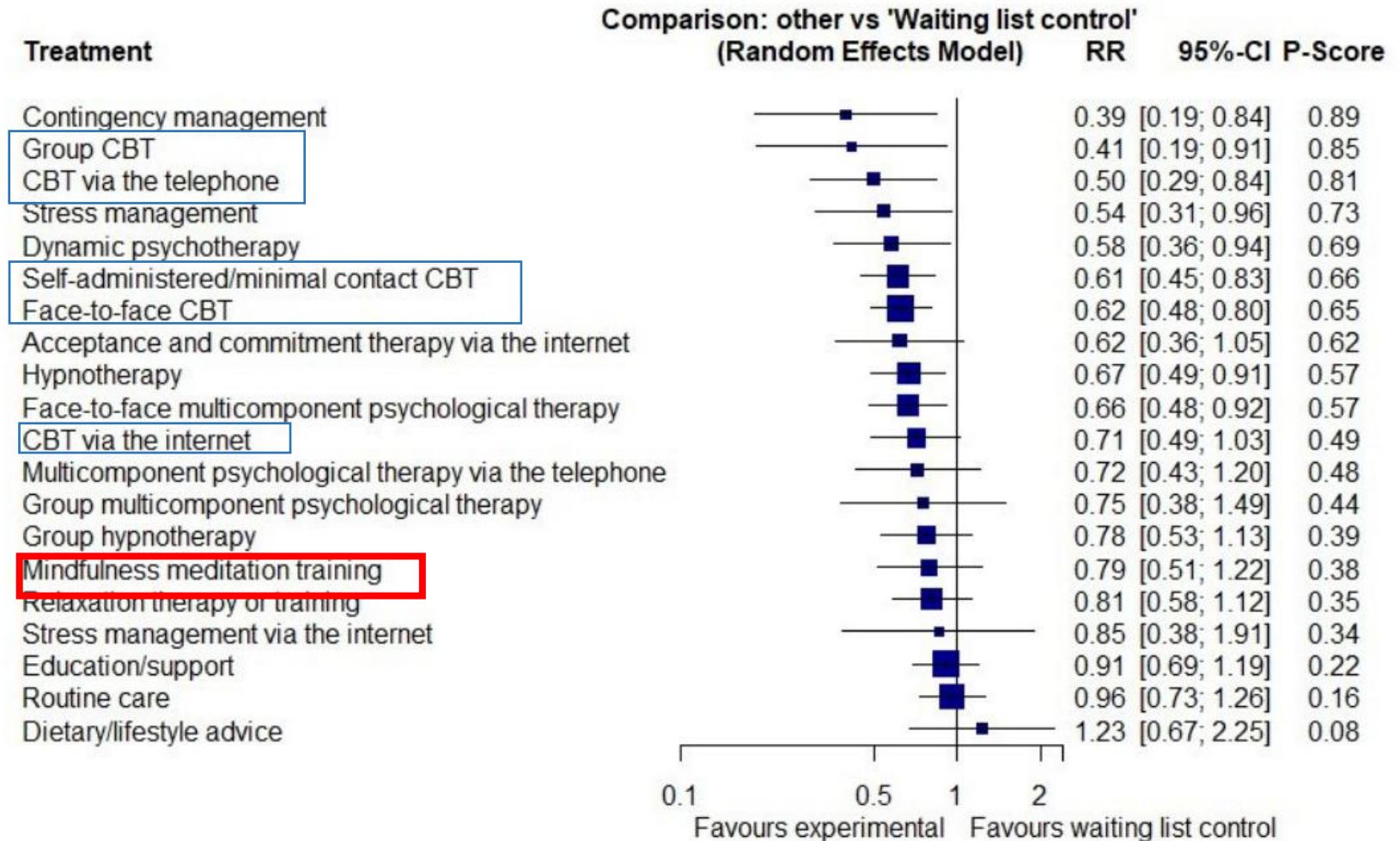
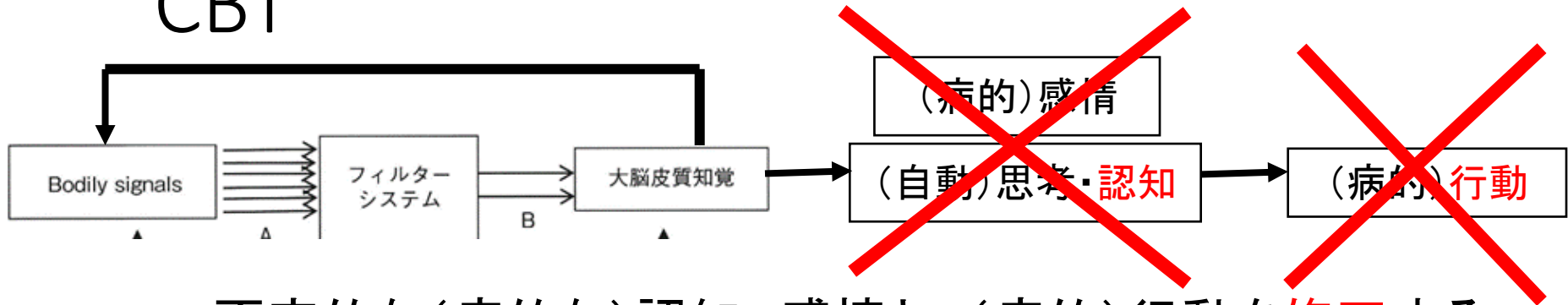


Figure 2 Forest plot for failure to achieve an improvement in IBS symptoms at first point of follow-up post-treatment. The P score is the probability of each treatment being ranked as best in the network analysis. A higher score equates to a greater probability of being ranked first. CBT, cognitive-behavioural therapy; IBS, irritable bowel syndrome; RR, relative risk.

CBT



否定的な(病的な)認知、感情と、(病的)行動を修正する

V.S.

Mindfulness



否定的な(病的な)感覚、思考と感情をあるがまま観察する

56歳、女性、腹痛、便秘、下痢

午前中を中心とした腹痛に対する内服薬が継続処方されている。
朝方、腹部の症状が気になり、また腹痛が起こるのではないかと
いう不安も重なり、主人に強くしゃべりかけると、主人もカッとなり、
口論になることを繰り返しているとのこと。

「朝方、おそらく排便に伴う腹痛が出現しても、大きく深呼吸をして、
腹痛の行く末と、自分の思考と不安な感情をあるがまま**観察**して
みてください。」と指導。

「症状が出たら、窓を開けて、夫婦で深呼吸
するようにしたら、症状が気にならなくな
りました。ありがとうございます。」



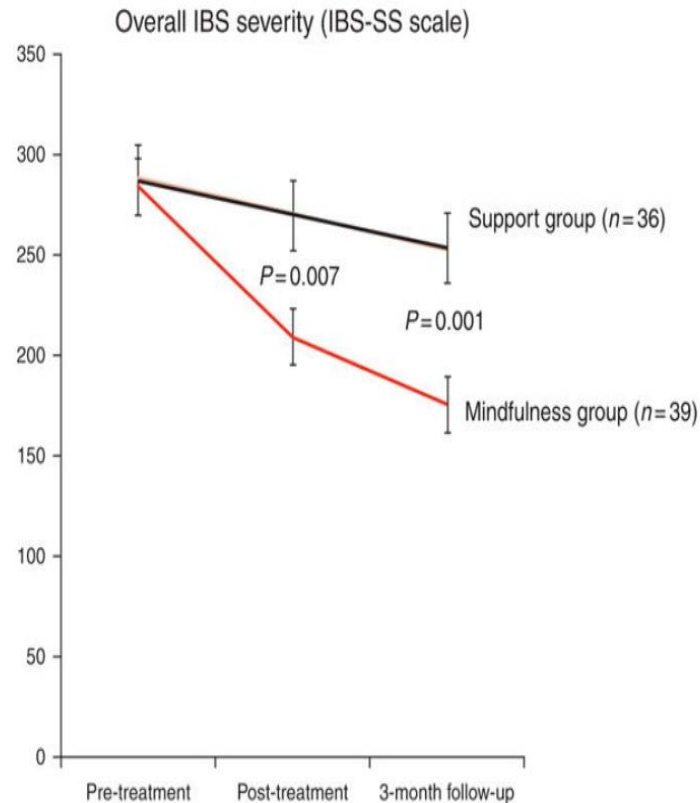
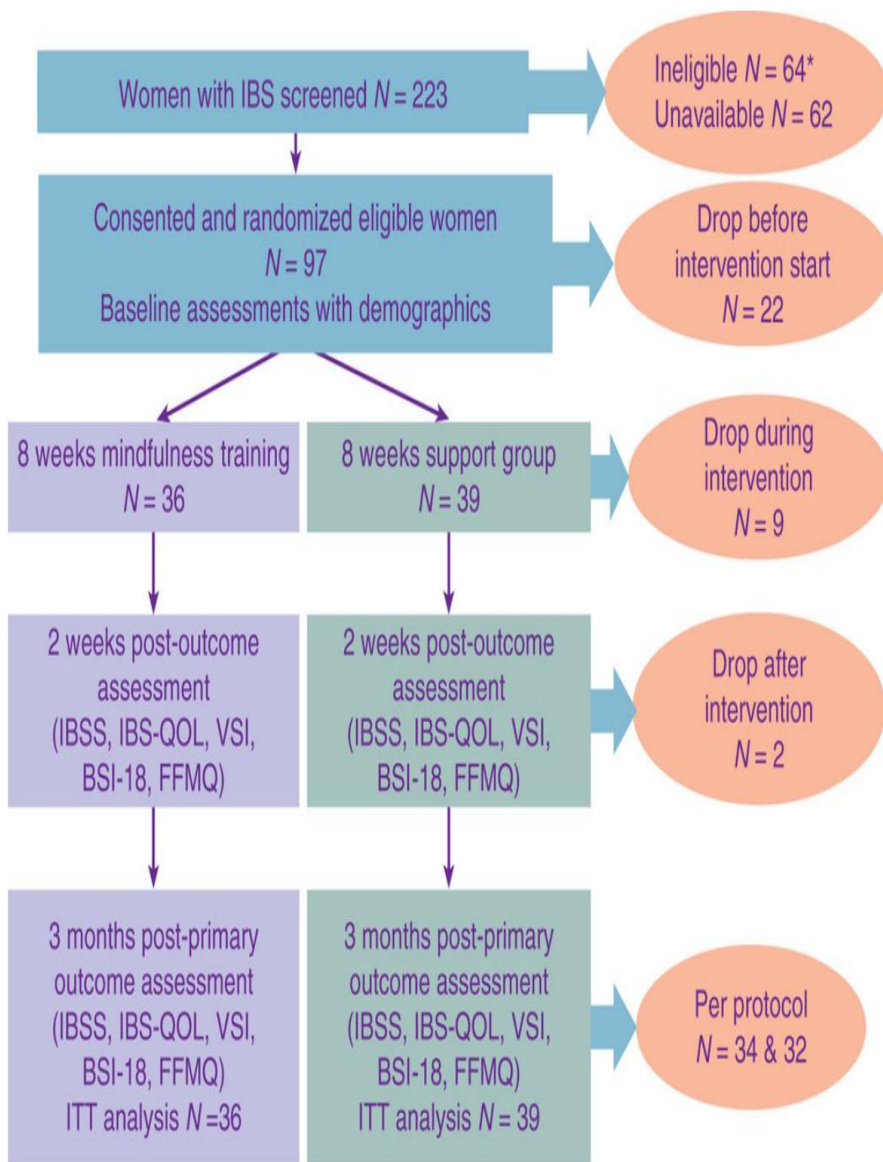


Figure 2. Comparison of changes in overall severity of IBS symptoms (IBS-SS score) in the two intervention groups from pre-treatment baseline to post-treatment and at 3-month follow-up assessments: The figure is based on ITT analysis, and *P* value shows significance of the timexgroup effect in the repeated-measures ANOVAs. ANOVAs, analyses of variances; IBS, irritable bowel syndrome; IBS-SS, irritable bowel syndrome severity scale; ITT, intent to treat.

まとめ

- 研究はROME IV、臨床は診療ガイドラインに準じて行っていきたい。
- IBSに脳腸相関が関与している。
- プラセボ（医師との信頼関係）で40%効果がある。
- 食事、薬物治療で有意な効果がある（NNTは4～10程度）。整腸剤の研究は小規模で質が低く推奨が国によって大いに異なる。
- 心理療法のNNTが2-4であり、何かはしたい
- CBTは難しそうだが、身体感覚、思考、感情をあるがままに観察（マインドフルネス）するぐらいならなんとかできそう。
- 医師側の精神安定も得られそう（蛇足）。

参考図書・文献

- 過敏性腸症候群診療ガイドライン改訂2版
- 岡田宏基：MUS、FSS、身体表現性障害、そしてそして心身症. Jpn J Psychosom Med 54:991－1000,2014
- 村椿智彦ら：過敏性腸症候群に対するマインドfulness療法 Jpn Psychosom Med 61:341-6,2021

2023 8月18日 金 18:30-19:30

ホスピス・緩和ケアから Whole Person Careへ

演者 京都大学大学院医学研究科 恒藤暁先生

講演50分、Q&A10分

会場

札幌医科大学講義室C301・C302 講義室

(ハイブリッド開催、オンライン参加先着98名)

参加方法 QRコードより申請ください。

事務局・問い合わせ先:

札幌医科大学総合診療医学講座 三原弘

TEL:011-611-2111 (内線:35620)



第8回

Whole Person Care研究会

札幌医科大学講義室C301・C302 講義室

*状況によりハイブリッド開催になる可能性があります。

2023 8月19日 土 13:00-17:00

医療者の心を守れ

総合司会 札幌医科大学医療人育成センター 磯山 響子先生

大会長 同・総合診療医学講座 三原弘先生

第一部「患者への認知行動療法と医療者へのWPCの異同」

演者 富山大学大学院公衆衛生学講座 井上真理子先生

座長 市立釧路総合病院 岡澤林太郎先生

ディスカッション「医療者の心を守り、Whole Personを維持するためにできること」

市立釧路総合病院 緩和ケア内科 岡澤林太郎先生

札幌医科大学医療人育成センター 杉村政樹先生

同・保健管理センター津山雄亮先生

同・緩和医療学 岩崎創史先生

第二部

私と私の周りの医療者がWhole Personを維持するためにできること(グループディスカッション)

総合討論 司会

札幌医科大学総合診療医学講座 辻喜久先生

岡山大学学術研究院医歯薬学域(医)総合内科学 三好智子先生

閉会挨拶 恒藤暁先生(京都大学大学院医学研究科)

参加方法 QRコードより申請ください。

主催:日本Whole Person Care研究会

共催:札幌医科大学総合診療医学講座

同・FD委員会

同・アイン・ニトリ緩和医療学・支持療法学講座

