

特 集

消化器疾患とストレス

獨協医科大学 消化器内科

米田 政志 島田 忠人 平石 秀幸

はじめに

「腹が立つ」、「腹にすえかねる」、「腑が煮えくりかえる」など感情と消化器（お腹）との密接な関係を示す言葉は古くから存在する。また最近の若者が怒りの感情を表す際に用いる「むかつく」も元来は消化器症状を示す嘔気由来する。実際の日常生活でも、テストや運動会の徒競走などの直前に腹痛や下痢をもよおしたり、海外旅行などで環境が変わった時に便秘になったり、さらには精神的に落ち込んだ時に食欲不振に陥ったりすることで感情と消化器症状の関連性を認識することは多い。

現代はストレス社会と言われて久しいが、ストレスという言葉が医学の分野に持ち込んだのはHans Selyeである。元々ストレスとは、物理学で用いられていた用語であり、ゴム球などを圧縮した際に内部に生じる不均衡をさすもので、Selyeは1935年の自身の論文「ネズミの母体内胎盤の生理学的研究」のなかで、生物の体内に生じるゆがみの状態を表現する言葉としてストレスを用いた。しかし、この論文で、生体现象に関してストレスという言葉を用いたことに対する批判があったため、翌年に発表されたストレス学説についての論文の中で、Selyeは面白いことに一度もストレスという言葉を用いなかった¹⁾。後にSelyeはストレスを定義するが、それは「外界からのあらゆる要求に対する生体の非特異的な反応」としており²⁾、その反応を引き起こすものをストレッサーと呼びストレスとは区別していた。しかし今日では本来のストレスとストレッサーをひとまとめにしてストレスと呼んだり、ストレッサーそのものをストレスと呼称したりしている。Selyeの原著ではストレス反応の三徴として副腎肥大、胸腺萎縮、胃出血をあげており³⁾、消化器がストレス障害の表現型として当時より認識されていた。これはBernardやCannonが提唱した「内部環境の恒常性 (homeostasis)」の破綻を指し示すものと考えられる⁴⁾。1996年にGershonが「Second Brain」という言葉を使い始め⁵⁾、最近では消化管と脳の密接な関係を示す用語として「脳腸相関 (Brain-gut interaction)」が汎用されている。

消化器ストレス研究の背景

ストレスによって消化器に異常をきたすことはかなり以前から知られていた。最も有名なのは頭部外傷や熱傷によって引き起こされるCushing's ulcer, Curling's ulcerと呼ばれるもので、19世紀半ばまでさかのぼる。日本においても、国際的に評価を受けたストレス潰瘍に関する基礎的研究が1950年代に行われている。東大の松尾らはネコの頭蓋骨を開けて視床下部前部を刺激し、胃粘膜にピランないし潰瘍を、さらに視床下部後部を刺激して胃粘膜に出血が起こることを実験的に証明し、この様子を映像におさめた⁶⁾。

ストレスと胃粘膜病変

上述したようにストレスと消化器の関係では、ストレスによる胃粘膜傷害と胃潰瘍が最も早くから注目されていた。実際、消化器のどの教科書にも胃潰瘍発生に関する重要な要因としてストレスが粘膜攻撃因子としてあげられていた。しかし1983年にオーストラリアのMarshallとWarrenが*Helicobacter Pylori*菌を人の胃内から分離同定することに成功し、胃粘膜傷害や潰瘍の重大な原因であると提唱して以来⁷⁾、*Helicobacter Pylori*に関する多くの臨床研究がなされた。現在では胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化性潰瘍の原因として最も大きなものは*Helicobacter Pylori*感染であり、*Helicobacter Pylori*菌の除菌により消化性潰瘍の再発はほぼ完全に予防できることが示されている⁸⁾。今日の消化器分野では消化性潰瘍の原因の大部分は*Helicobacter Pylori*であり、残りは非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID) によると考えられている。しかしながら*Helicobacter Pylori*菌陰性でNSAID服用歴のない消化性潰瘍や胃粘膜傷害患者も少なからず存在し、それらの症例にはストレスが関与していると思われるものも少なくない。現実にはストレスと消化性潰瘍および胃粘膜傷害の関係を臨床分野において科学的かつ客観的に証明することは困難であるが、動物実験を用いた研究では確認されており、そのメカニズムまでも詳細に検討されている。ラットに水浸ストレスおよ

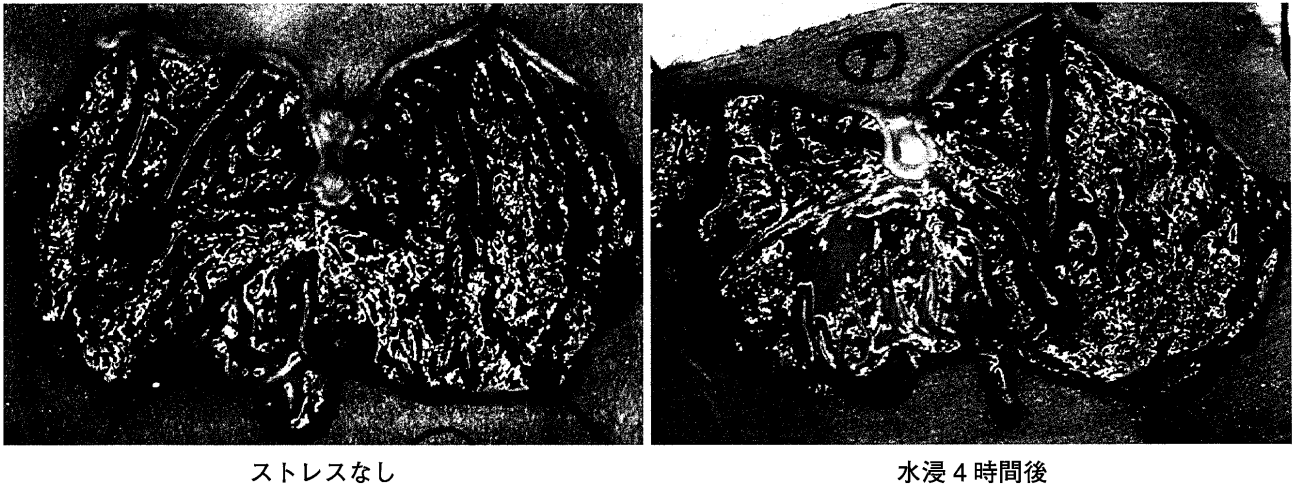


図1 水浸ストレスが胃粘膜に与える影響

び寒冷拘束ストレスを負荷すると数時間で急性の胃粘膜傷害が生じる(図1)⁹⁾。これと同様の現象が、脳内に神経ペプチドの一つである thyrotropin-releasing hormone (TRH) を投与することによって再現できる¹⁰⁾。またTRHを脳内に投与すると胃酸分泌が刺激されて、胃運動も亢進することが確認されている¹¹⁾。胃酸と胃運動は胃粘膜に対しては攻撃因子であり、脳内のTRHが胃粘膜攻撃因子を増強させると考えられる。さらにこれらTRHの脳内投与によって起こる胃に対する変化は、迷走神経を切断することによって消失してしまい、迷走神経の関与が示唆されている。一方、ストレスが脳内のTRH動態に及ぼす影響に関する研究もなされている。急性胃粘膜傷害を惹起する条件と同じ寒冷拘束ストレスをラットに負荷すると、延髄の縫線核にTRHのmRNA合成亢進の起こることが*in situ* hybridizationで確認されているが¹²⁾、この縫線核からはTRH含有神経線維が迷走神経運動核まで投射していることがわかっている。さらにラットに寒冷拘束ストレスを負荷する直前に、脳室内にTRH polyclonal抗体を投与すると、急性胃粘膜傷害が抑制されることも明らかにされている¹³⁾。以上の事実より、ストレスにより延髄縫線核にてTRHの合成が高まる→合成されたTRHが軸索輸送で迷走神経運動核に運ばれる→TRHが神経終末より放出されて迷走神経運動核を刺激する→迷走神経の刺激により胃酸分泌、胃運動が亢進する→胃粘膜傷害が起こる、といったようなストレスに端を発する脳腸相関により、胃粘膜傷害が生じると推論することができる。

ストレスと機能性胃腸症

器質的疾患が認められずに腹部症状をきたす疾患群を機能性消化管障害と総称しているが、機能性胃腸症

(FD: Functional dyspepsia) は機能性消化管障害のうち上腹部症状を訴える疾患群である。1984年にThompsonによって初めて提言された概念で、dyspepsiaとは元来ギリシャ語のdys-(bad)とpepsia (digest)に由来し、上腹部痛・不快感、胸やけ、悪心・嘔吐などの上部消化管由来と思われる症状をさす。1987年のアメリカ消化器病学会でのworking partyでdyspepsiaが取り上げられ、自覚症状を中心とした機能的疾患の症候群であると位置づけられた。その後1991年にローマ基準によってnon-ulcer dyspepsiaとしては機能性消化管障害の中の一つのカテゴリーに分類されたが、そのRoma基準は1999年に改訂されてローマII基準となり、Functional Dyspepsia (FD)と呼ばれるようになった¹⁴⁾。

FDは臨床的にその症状によって、食後の上腹部膨満感や悪心・嘔吐を訴える運動不全型(dysmotility-like FD)、空腹時、夜間の心窩部痛を主体とする潰瘍症状型(ulcer-like FD)および分類不能の非特異型(unspecified FD)の3型に分類される。dyspepsia症状を訴えて診療機関を訪れる患者のうち30-60%が器質的疾患を伴わずFDと診断される。FDは単一の疾患ではなく、酸分泌機能異常、胃運動機能異常、精神心理的異常、消化管知覚異常、*Helicobacter pylori*感染が病態に関与していると考えられているが、まだ一定の見解を得ていない¹⁵⁾。

本疾患においてもストレスの関与が示唆されている。すなわち精神心理的異常があるとFD症状が発現し、また逆にFD症状があると社会生活に障害をきたすために精神心理異常をきたし、悪循環に陥る事が知られている。また診療機関を受診するFD患者は過労状態やストレス下にあり、特に運動不全型FDでは心理テストを行うと、うつ状態と診断されることが多い。さらに心理療法の

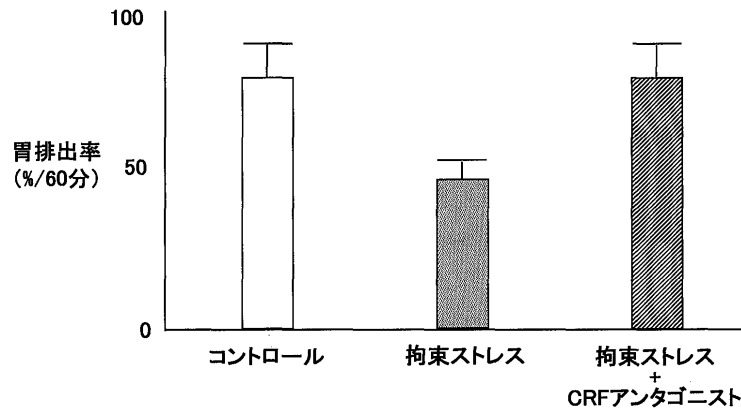


図2 拘束ストレスの胃運動に対する作用

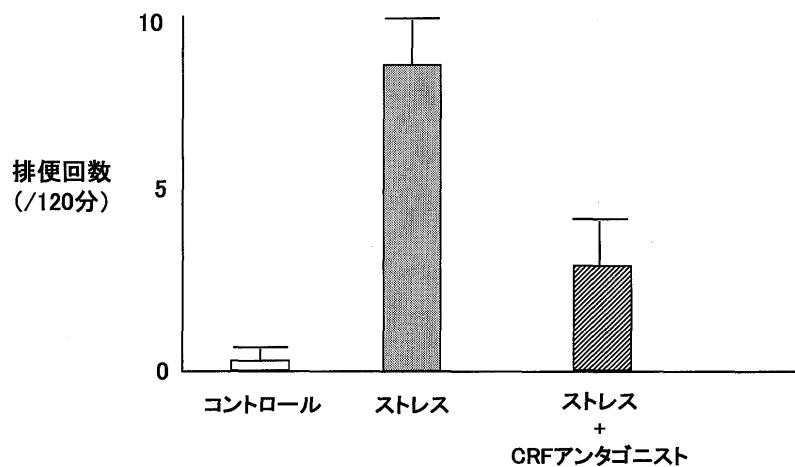


図3 水回避ストレスによる排便に与える効果

FDに対する効果を、従来の薬物療法で十分な効果が得られなかった75症例を対象とした無作為二重盲検試験で、Hamiltonらが検討しているが、それによると12週間の心理療法により、治療終了時にはコントロール群に比して明かなFD症状の改善が得られ、さらに逆流性食道炎症状の症例を除外するとその効果は治療中止1年後でも持続した¹⁶⁾。また心理療法と同様に抗うつ剤のFDに対する治療効果もメタアナリシスにて検討されている¹⁷⁾。11のRCT試験・737症例を対象として解析を行った結果、抗うつ剤を用いたときのFD症状改善のオッズ比は4.2 (95% CI: 2.3-7.9) であり、プラセボ投与群に比して有意に有効であった。これらのFDに対する治療効果はFDへのストレスの関与を強く支持するものである。FDに対する脳腸相関および脳内の神経ペプチドを介したストレスの関与もラットにおいて確認されている。ラットに拘束ストレスを負荷すると、胃排出能が低下することが報告されているが(図2)¹⁸⁾、脳内に神経ペプチドの一つであるcorticotropin-releasing factor (CRF) を投与するとストレス負荷と同様の胃排出低下

が出現する¹⁹⁾。さらにストレス負荷時に視床下部においてCRFの合成が高まることが確認されており²⁰⁾、またストレス負荷による胃排出低下は直前にCRF受容体拮抗薬を脳内に投与することで消失することが明らかにされている(図2)¹⁸⁾。つまり、ストレスにより脳内でCRFの合成が高まり、そのCRFが脳腸相関によって胃の排出能を低下させて、腹部のもたれ感のようなFD症状をきたすと推定される。

ストレスと過敏性腸症候群

過敏性腸症候群 (IBS: irritable bowel syndrome) はFD同様、器質的異常を伴わない機能的消化管障害として位置づけられている。

IBSは便秘・下痢といった便の性状の異常と、それに伴う腹痛を特徴とし、我が国では増加傾向にあり、消化器内科を受診する患者の20%以上を占めると考えられている。アメリカにおいて、IBSは更に深刻な問題であり、消化器診療の28%をIBSが占め、IBSのために十分な教育を受けられなかったり、就職できなかったりする

患者が多数おり、その医療費と社会経済的な損失は無視できない規模へと膨れあがっている²¹⁾。IBSはストレスと密接な関係にあると考えられており、「脳腸相関」がIBSの重要な原因因子あるいは病状の修飾因子として注目されている。生体にある種々のストレスが加わると、脳内で様々なイベントが起こることは知られているが、脳腸相関という観点から、IBSの病態で最も注目されているのは視床下部で合成されるCRFである。ストレス（水回避ストレス）をラットに負荷すると脳内でCRFの合成が高まり、IBSに類似した下痢症状を発症するが（図3）²²⁾、このIBS様症状はCRFの作用をブロックするCRF受容体アンタゴニストの脳内投与によって消失することが確認されている（図3）²²⁾。つまりストレスが脳内でのCRF合成を促進させ、合成されたCRFが神経伝達物質として作用し、自律神経の活動性を変化させて腸管の運動異常を喚起すると考えられる。この事実は人間においても間接的に証明されている²³⁾。

ストレスと肝臓

肝疾患の増悪再発に対してストレスが関与するか否かについては明確な見解は今のところない。肝臓も自律神経が分布しており、その自律神経系が肝血流および肝障害に対して影響を及ぼすことが報告されている。さらに自律神経の活動性は精神的なストレスで変化することが一般に認知されている。また動物実験において、種々のストレスにより、脳内の特定の部位で、自律神経の活動性に影響を及ぼすことの知られている神経ペプチドの合成が高まることが確認されている。以上のような解剖学および生理学的背景より、ストレスが脳内の神経ペプチドなどの神経伝達物質の合成に影響を与え、自律神経経由で肝臓に作用を及ぼすことが予想される。

ストレスが肝障害に対して影響を及ぼすとする単発的な症例報告は散見するが、系統的に解析した研究報告は数少ない。症例報告の中にはストレスによって原発性胆汁性肝硬変症が発症したり、B型慢性肝炎の急性増悪が喚起されたりするものがあるが、病状の自然経過とストレスがたまたま一致したものとも考えられ、ストレスとの直接的な関係を証明するには至っていない²⁴⁾。そのような中で、東北大学の福土らによって国際的に認められる研究がなされた²⁵⁾。福土らは慢性の肝機能障害としてアルコール性肝障害を取り上げ、組織学的に脂肪肝でとどまっている患者群と慢性肝炎に進展している患者群の心身医学的検討を行った。その結果、両疾患間に1日のアルコール摂取量および飲酒期間に差がないにも関わらずストレスの指標の一つであるLife Change Unitが慢性肝炎群で有意に高かった。さらにこのLife Change Unit

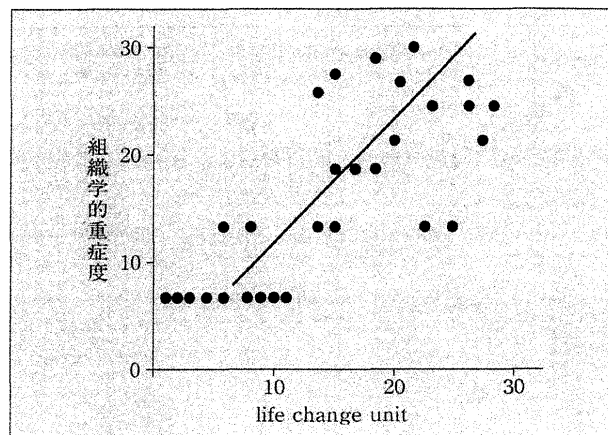


図4 慢性肝疾患におけるストレスと組織重症度との関係

と肝の組織学的重症度との間に有意な相関が認められた（図4）。

「沈黙の臓器」といわれるように、肝臓は病状が進行するまでは自覚症状が現れにくく、またストレスを定量的に評価することが困難なために、臨床データからストレスと肝臓病の関係を明らかにすることは難しい。そこで動物を用いた実験系でストレスと肝臓の関係が検討されている。この手の研究は我が国において進んでおり、国際的に高い評価を受けている。愛媛大学の岩井、島津のグループは実験的肝障害モデルであるラット四塩化炭素肝障害において、四塩化炭素投与後のラットの足底に電気ショックを一定時間加えると肝障害が増悪することを明らかにしている²⁶⁾。また近畿大学の秦らはマウスに拘束ストレスを負荷すると肝血流量が低下することを報告した²⁶⁾。さらにストレスと深いつながりのある自律神経の肝に対する影響もいくつかの施設によって検討されている。長崎大学、関根らのグループは交感神経系と肝障害の関係を精力的に研究し、生まれながらに交感神経が興奮状態にあるラットでは正常のラットに比較して四塩化炭素肝障害が重症化することを明らかにしている²⁷⁾。さらに前述の岩井、島津のグループは関根らのデータをラットの肝灌流モデルを用いて*in vitro*で証明している²⁸⁾。最近になって国際医療福祉大学の黒澤らは交感神経の電気刺激がラットにおいて肝血流量を減少させることを*in vivo*モデルで報告している²⁹⁾。つまり、これらの一連の研究より、ストレス下で交感神経優位の状態にあると、肝血流量が減少して肝障害が発症した時に、より重症化する可能性が示唆される。

前述したように、ストレスを加えると脳内の神経核においてある種の神経ペプチドの合成が亢進することが動物実験において明らかにされている。なかでも著者らはストレス関連の神経ペプチドとして脳内のCRFに着目

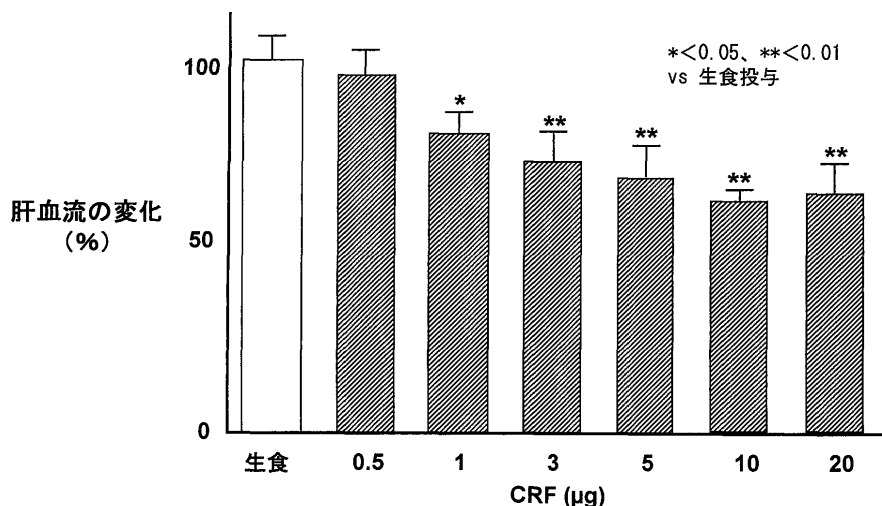


図5 肝血流に対する中枢性CRFの影響

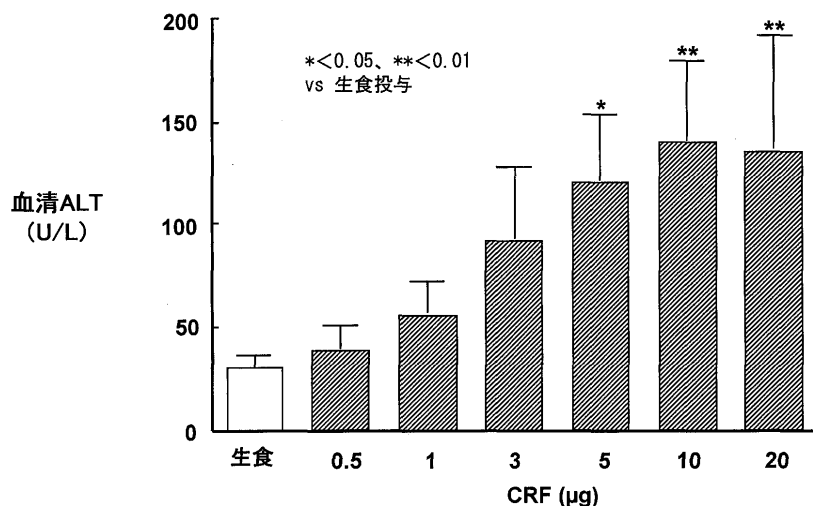


図6 肝障害に対する中枢性CRFの影響

した。ウレタン麻酔下でラット脳槽内にCRFを投与し、肝血流量の変化を水素ガスタリアランス法とレーザー・ドップラー法で観察したところ、1~5 μgの範囲で用量依存性を持ってCRFの脳槽内投与により肝血流量が18~36%減少を示した(図5)³⁰⁾。しかし、同じ用量のCRFを静脈内に投与しても肝血流量は全く変化せず、脳槽内に投与されたCRFの肝血流に対する効果は末梢血中に漏出してホルモン作用として発現したのではなく、純粋に中枢神経系に作用したものであることが確認された。この中枢性CRFによる肝血流低下作用は迷走神経切断術では影響を受けなかったが、交感神経切除術にて消失したことより、交感神経系の関与が強く示唆された³⁰⁾。さらにラットにおいて四塩化炭素肝障害に対する中枢性CRFの作用も重ねて検討した³¹⁾。四塩化炭素(2

ml/kg)を腹腔内に投与し、その24時間後に血清トランスアミナーゼを測定して肝障害の程度を評価したところ、CRFの脳槽内投与により四塩化炭素によって誘発される急性肝障害が1~10 μgの範囲で用量依存性に増悪した(図6)。このCRFによる四塩化炭素誘発急性肝障害に対する増悪作用はCRFの静脈内投与では発現せず、また化学的交感神経除去によって消失した。さらにストレス状況下の肝障害増悪に対して、脳内の内因性CRFが何らかの役割を演じているか否かを検討するために、ラット四塩化炭素肝障害モデルに拘束ストレスを負荷し、さらに脳内にCRFアンタゴニストを投与して検討した³²⁾。その結果、四塩化炭素肝障害作成時に拘束ストレスをかけると肝障害が増悪し、この肝障害の増悪は、脳内にCRFアンタゴニストを投与することで部分

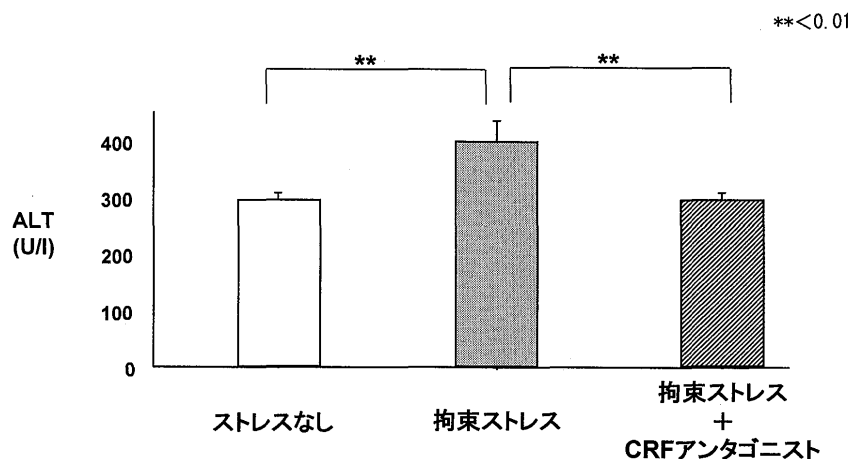


図7 拘束ストレスの実験肝障害に対する影響

的に抑制された(図7)。本実験結果は、動物実験ではあるがストレスが肝障害を増悪させ、その際に脳内のCRFが深く関わっていることを示唆させるものである。

おわりに

ストレスの消化器疾患に対する関与は以前より、日常生活および臨床において十分に認識されていたにも関わらず、それを裏付ける科学的かつ客観的なデータに乏しい現状にあった。それはストレスそのものに個人差があり、客観的な定量化が困難であることに起因する。最近の神経科学の進歩により、適切な動物のストレスモデルが確立し、脳内のストレス関連神経ペプチドの同定と、それらの神経ペプチドの消化器臓器への影響が明らかにされつつある。今後さらなる研究の発展により、治療への応用が可能となることを期待する。

引用文献

- 1) Selye H. : A syndrome by diverse nocuous agents. *Nature*, **138** : 32, 1936.
- 2) Selye H. : Forty years of stress research : principal remaining problems and misconceptions *Canad Med Ass J*, **115** : 53-56, 1976.
- 3) ハンス・セリエ : 現代社会とストレス. 杉靖三郎, 田多井吉之介, 他訳. 法政大学出版局, 東京, 1974.
- 4) Cannon WB. : Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev*, **9** : 399-431, 1929.
- 5) Gershon M : *The Second Brain : A Groundbreaking New Understanding of Nervous Disorders of the Stomach and Intestine*. Harpar Collins, New York, 1996.
- 6) 松尾 裕, 関 敦子, 他 : 消化性潰瘍の発生 : 治癒機転と自律神経系. 診療, **20** : 172, 1967.
- 7) Waren JA, Marshall BJ, et al : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in chronic gastritis. *Lancet*, **i** : 1273-1275, 1983.
- 8) 米田政志, 島田忠人, 寺野 彰 : 潰瘍発症のメカニズム. 坂本長逸 編, *ヘリコバクター・ピロリ胃炎*, pp 54-58, 金原出版, 東京, 2001.
- 9) 並木正義 : ストレスと消化性潰瘍. *臨床成人病*, **18** : 1207-1213, 1988.
- 10) Tache Y, Stephens RL and Ishikawa T. Central nervous system action of TRH to influence gastrointestinal function and ulceration. *Ann NY Acad Sci*, **553** : 269-285, 1989.
- 11) Garrick T, Buack S, Veiseh A and Tache Y. : Thyrotropin-releasing hormone (TRH) acts centrally to stimulate gastric contractility in rats. *Life Sci*, **40** : 649-657, 1987.
- 12) Yang H, Wu SV, et, al : Cold exposure elevates thyrotropin-releasing hormone gene expression in medullary raphe nuclei : relationship with vagally mediated gastric erosions. *Neuroscience*, **61** : 655-663, 1994.
- 13) Tache Y, Yang H, Yoneda M. : Vagal regulation of gastric function involves thyrotropin-releasing hormone in the medullary raphe nuclei and dorsal vagal complex. *Digestion*, **54** : 65-72, 1993
- 14) Tally NJ, et al : Functional Gastroduodenal disorders. *Gut*, **45**(Suppl II) : 37, 1999.
- 15) 米田政志, 島田忠人, 寺野 彰 : 非潰瘍性食欲不振 (NUD). *内科*, **89** : 1103-1106, 2002.
- 16) Hamilton J, et al : A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional

- dyspepsia. *Gastroenterology*, **119** : 661, 2001.
- 17) Jackson JL, et al : Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications : a meta-analysis. *Am J Med*, **108** : 65, 2000.
- 18) Nakade Y, Tsuchida D, et al : Restraint stress augments postprandial gastric contractions but impairs antropyloric coordination in conscious rats. *Am J Physiol*, **290** : R616-624, 2006.
- 19) Tache Y, M. M-H, Turkelson CM. : Central nervous system action of corticotropin-releasing factor to inhibit gastric emptying in rats. *Am J Physiol*, **253** : G241-245, 1987.
- 20) Ma XM, Lightman SL. : The arginine vasopressin and corticotrophin-releasing hormone gene transcription responses to varied frequencies of repeated stress in rats. *J Physiol*, **510** : 605-614, 1998.
- 21) 米田政志, 島田忠人, 寺野 彰 IBS (過敏性腸症候群). *Mebio*, **19** : 55-59, 2002.
- 22) Monnikes H, Schmidt BG, Tache Y. : Psychological stress-induced accelerated colonic transit in rats involves hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Gastroenterology*, **104** : 716-723, 1993.
- 23) Fukudo S, Nomura T, Hongo M. : Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut*, **42** : 845-849, 1998.
- 24) 米田政志, 寺野 彰 : 消化器疾患に対する心身医学的アプローチ—ストレスの肝への関わり. *日本医事新報*, **4069** : 24-28, 2002.
- 25) Fukudo S, Suzuki S, et al : Impact of stress on alcoholic liver injury : a histopathological study. *J Psychosom Res*, **33** : 515-521, 1989.
- 26) 島津 孝, 齊藤昌之 : 神経と代謝調節. 朝倉書店, 東京, 1988.
- 27) Hsu CT, Schichijo K, et al : The effect of chemical sympathectomy on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in spontaneously hypertensive rats. *J Auton Nerve Syst*, **43** : 91-96, 1993.
- 28) Iwai M, Shimizu T. : Exaggeration of acute liver damage by hepatic sympathetic nerves and circulating catecholamines in perfused liver of rats treated with D-galactosamine. *Hepatology*, **23** : 524-529, 1996.
- 29) Kurosawa M, Unno T, et al : Neural regulation of hepatic blood flow in rats : an in vivo study. *Neurosci Lett*, **321** : 145-148, 2002.
- 30) Yoneda M, Nakamura K, et al : Effect of central corticotropin-releasing factor on hepatic circulation in rats : a role of CRF2 receptor in the brain. *Gut*, **54** : 282-288, 2005.
- 31) Yokohama S, Yoneda M, et al : Effect of central corticotropin-releasing factor on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Am J Physiol*, **276** : G622-628, 1999.
- 32) Nakade Y, Yoneda M, et al : Restraint stress exacerbates carbon tetrachloride-induced liver injury in rats : A role of endogenous corticotrophin-releasing factor (CRF) in the brain. *Gastroenterology*, **120** : A715, 2001.