

# 過敏性腸症候群に関するメタ解析論文の オーバービュー

日山 亨<sup>1)</sup>, 吉原 正治<sup>1)</sup>

キーワード：過敏性腸症候群, メタ解析, レビュー

Overview: meta-analyses of irritable bowel syndrome

Toru HIYAMA<sup>1)</sup>, Masaharu YOSHIHARA<sup>1)</sup>

Key words: irritable bowel syndrome, meta-analysis, review

## I . はじめに

過敏性腸症候群は、ストレス関連疾患の1つであり、大学学生および職員においても問題となる疾患の1つである<sup>1)</sup>。症状緩和が治療目標となるが、治療に難渋する事例もある。原因を含め不明な点も多く、さまざまな医学研究がなされてきている。さまざまな研究手法の中でも、メタ解析は過去の論文データを集積して解析するものであり、そのエビデンスレベルは高く扱われている。本稿では、過敏性腸症候群に関するメタ解析論文のオーバービューを通して、現時点での過敏性腸症候群の知見を整理する。

## II . 方 法

Medline で、「irritable bowel」, 「meta-analysis」, 「systematic review」で検索を行い、1988年から2015年7月末までに検索可能な英語論文とした。これらの論文を、有病率等の疫学や症状に関するもの、機序に関するもの、治療に関するものの3つに分類した。

## III . 結 果

Medline で検索された英語論文は229編あった。それらのうち、タイトルからメタ解析論文に該当しないと判断したものが151編、また、要約の内容からメタ解析論文に該当しないと判断したものが5編あり、これらを除外した73編を検討した。

過敏性腸症候群の有病率等の疫学や症状に関す

1) 広島大学保健管理センター

1) Health Service Center, Hiroshima University

るメタ解析論文が7編、機序に関する論文が15編、治療に関する論文が51編であった。

## 1. 疫学・症状

### 1) 有病率

有病率に関する論文としては、過敏性腸症候群の有病率は、国によって異なることが示されていた<sup>2)</sup>。有病率が20%を超える頻度が高い国としては、パキスタン、ギリシャ、クロアチア、アイスランド、ナイジェリア、ペルーなどが報告されていた。日本における有病率は5.0~9.9%であった。

### 2) 年齢・男女差・社会経済状況

若年者の方が、有病率が高かった<sup>2-3)</sup>。30歳未満の有病率を1とすると、60歳以上のオッズ比は0.63 (95%信頼区間: 0.38-1.04) と、30歳未満の約2/3の有病率であった<sup>1)</sup>。

男女差に関しては、女性の方が、男性の1.67倍、有病率が高かった<sup>2)</sup>。また、個人の経済状況は、有病率に影響しないと報告されている<sup>2)</sup>。

### 3) 臨床像

過敏性腸症候群は便通の状態により、便秘型、下痢型、交代型の3つに分けられる。女性は男性の2.38倍、便秘型が多く、男性は女性の2.22倍、下痢型が多かった<sup>4)</sup>。一方、交代型に関しては、男女差は認められていない。

### 4) 機序

#### (1) 関係する他の症状

過敏性腸症候群の有病率は、上部消化管の症状である胃のいたみやもたれなどのディスペプシア症状がある者に、ない者に比べ、8倍が高いことが示されていた<sup>5)</sup>。また、胸焼けなどの胃食道逆流症状がある者に、ない者に比べ、4.17倍有病率が高いことも示されていた<sup>6)</sup>。過敏性腸症候群は、機能的ディスペプシアや胃食道逆流症と関係することを示すデータである。

また、過敏性腸症候群は、メンタル不調と関連していることも報告されている。複数のメタ解析で、過敏性腸症候群患者は、コントロール群と比

べ、不安とうつのレベルが高いことが示されている<sup>7)</sup>。

#### (2) 遺伝子学的要因

最近では、過敏性腸症候群発症に関係する遺伝子学的要因の研究も活発になされてきている。特に炎症反応に関係する炎症性サイトカインのIL-10やTNF- $\alpha$ と過敏性腸症候群との関係がよく研究されている。これは、腸炎後に過敏性腸症候群がしばしば発症するためである(腸炎後過敏性腸症候群と呼ばれる)。IL-10は炎症を抑える働きがあり、TNF- $\alpha$ は促進する働きがある。メタ解析により、IL-10レベルは、コントロール群より、過敏性腸症候群患者の方が低いということや、TNF- $\alpha$ レベルは、コントロールより、過敏性腸症候群患者の方が高いということが明らかにされている<sup>8)</sup>。また、腸管運動に関係するセロトニンのトランスポーター遺伝子多型は、便秘型のみに関係することも示されている<sup>9)</sup>。

### 5) 治療

治療に関するメタ解析が51編と、多くのメタ解析がなされていた。治療内容をみると、重複を含め多いものから、腸管運動機能調整薬の効果をみたものが16編、精神療法や抗うつ薬の効果をみたものが14編、プロバイオティクスの効果をみたものが13編、食事内容が関係したものが5編であった。

#### (1) 腸管運動機能調整薬

アロセトロンやレンザプリドなどの5-HT<sub>3</sub>アンタゴニストや5-HT<sub>4</sub>アゴニストといった腸管運動機能調整薬の過敏性腸症候群に対する効果を検討したものが、16編と最も多かった。いずれも、腸管運動機能改善薬は過敏性腸症候群に対して有効であったという結果であった。これは、現在の日常診療で、過敏性腸症候群に対して腸管運動機能調整薬がよく処方されるが、このことを裏付ける内容と言えよう。

#### (2) プロバイオティクス

乳酸菌などのプロバイオティクスの過敏性腸症候群に対する効果を検討したものが13編あったが、すべて、有効であるという結論であった<sup>11-13)</sup>。

有効率は、プラセボと比較して、約21%高かった<sup>11)</sup>。ただし、どの菌種が最も有効かは明らかとはされていない<sup>11)</sup>。

### (3) 抗うつ薬・精神療法

抗うつ薬や精神療法の過敏性腸症候群に対する効果を検討したものが14編あったが、いずれも有効であることが示されていた<sup>14-15)</sup>。抗うつ薬の有効率は、プラセボと比較して、約33%高いことが示されている<sup>14)</sup>。精神療法も、抗うつ薬と同程度、過敏性腸症候群に有効であることが示されている<sup>14-19)</sup>。

### (4) 食物繊維とFODMAP制限食

食物繊維を多くすることは、便秘型過敏性腸症候群と慢性便秘に対し、軽度から中等度の効果があることが示されている<sup>10)</sup>。FODMAPは短鎖炭水化物という腸内で発酵しやすい、オリゴ糖、2糖類、単糖類、ポリオール(fermentable oligosaccharide, disaccharide, monosaccharide and polyol)を意味する。短鎖炭水化物が多い食べ物としてはりんご、すいか、はちみつ、牛乳、たまねぎ、にんにく、大豆、キャベツ、プルーン、ブロッコリー、グリーンピースなどがある。メタ解析では、FODMAP制限食が、便秘型過敏性腸症候群の一部に、短期間、効果がある可能性が示されている<sup>10)</sup>。

### (5) その他

さらに、漢方薬<sup>20)</sup>、はり治療<sup>21-22)</sup>、灸<sup>23)</sup>の有効性を示す報告もなされている。

## IV. 考察

過敏性腸症候群の有病率は、日本は5.0~9.9%と報告されているが、これは、世界の中では比較的低い方である。アメリカやドイツ、イタリア、中国と同じ有病率である。フランスやイランは、日本よりも低く、~4.9%と報告されている。生活習慣や食文化、民族の違いなどが影響しているものと思われる。なお、個人の経済状況は、有病率に影響しないという点は興味深い。経済レベルが高い者における有病率を1とすると、中等度の者のオッズ比は1.02(95%信頼区間, 0.73-1.44)、低い者のオッズ比は0.99(95%信頼区間, 0.71-1.36)と報告されている<sup>2)</sup>。

また、関係する要因として、ディスペプシア症状や胃食道逆流症状がある者は、ない者に比べ、有病率がかなり高いということも興味深い。機能的ディスペプシアや胃食道逆流症も、過敏性腸症候群同様、ストレス関連疾患である。これら疾患がオーバーラップする患者が多いことが伺われる結果である。

遺伝子学的要因に関しては、現在、メタ解析に関しては、IL-10やTNF- $\alpha$ 、セロトニントランスポーター遺伝子に関するものしかないが、今後、他の因子の研究もなされてくるであろう。セロトニントランスポーター遺伝子多型は、便秘型のみに関係すると報告されているが、現在、日常診療では、セロトニントランスポーターである5-HT<sub>3</sub>の受容体拮抗薬(ラモセトロン)が下痢型過敏性腸症候群の治療に用いられている。そのため、セロトニントランスポーター遺伝子多型と下痢型過敏性腸症候群とに関係がみられないというのは、少し違和感を感じる場所である。今後の研究により、得られる結果が異なってくることも考えられる。

治療に関して、メタ解析で有効性が示されているものとしては、食事療法、乳酸菌などのプロバイオティクス、抗うつ薬、漢方薬、精神療法、はり治療、そして、灸である。食事療法では、食物繊維を多く摂取するよう勧めることは、以前から、日常診療の場面でもなされていることである。しかし、FODMAP制限食というのは、日本の医療現場では、まだ一般的ではない。今後、実際に効果があるのかどうか、また、このFODMAP制限食が普及していくのかどうかについて、注目する必要がある。

また、わが国の日常診療でも、抗うつ薬はしばしば用いられている。一方、過敏性腸症候群に対する精神療法は普及しているとは言いがたいが、メタ解析では、抗うつ薬と同程度の有効性が示されている報告を見てみると、精神療法にもさまざまなものがある。それらは、認知行動療法、リラクゼーショントレーニング、暗示療法、多要素精神療法、自己実施行動療法、インターネット利用認知行動療法、ダイナミック精神療法、瞑想療法

等々、さまざまなものがあり、中にはわが国の内科医には聞き慣れない療法もある。今後、わが国でも、過敏性腸症候群の治療面で精神療法への患者のアクセスが容易になることを期待したい。

過敏性腸症候群の治療における特徴の1つに、プラセボによる治療効果が高いことがある。過敏性腸症候群患者におけるプラセボに反応する要因に関するメタ解析も報告されている<sup>24)</sup>。この報告によると、プラセボによる治療効果は37.5%に認められ、ヨーロッパでのランダム化比較試験(RCT)、医師が効果判定するRCT、短期治療によるRCTで、治療効果が高いことが示されている。

メタ解析の主要な問題点としては、統合される試験にばらつきがあるということがある。時期によって疾患の定義が異なったり、治療効果の評価方法が論文によって異なることによる。過敏性腸症候群の定義も、Rome IからII、そして、最近のⅢというように、変遷してきている<sup>1)</sup>。また、各試験の質の差異や欠落データの評価などに関する問題もある。しかし、科学的情報が膨大に増えてきている中、系統的レビューやメタ解析は医学的治療の評価のために欠かせない存在となってきたことは間違いないことであろう。

今後の課題であるが、現在、わが国の臨床現場では、過敏性腸症候群の治療に、乳酸菌製剤以外に、ラモセトロンやポリカルボフィル・カルシウムがよく使われている。これらの薬剤の有効性を示す論文<sup>25-26)</sup>は多いものの、いまだメタ解析がなされていない。まずは、ラモセトロンやポリカルボフィル・カルシウムの有効性を評価するためのメタ解析を行うことが必要であろう。また、プチルスコポラミンやトリメブチンなどの薬剤も過敏性腸症候群の治療に用いられている。これらの薬剤についても、メタ解析による評価が必要と思われる。

## V. 結 語

本稿では、過敏性腸症候群に関するメタ解析論文のオーバビューを通して、現時点での過敏性腸症候群の知見を整理した。治療に関して、メタ

解析で有効性が示されているものとしては、消化管運動機能調整薬、プロバイオティクス、抗うつ薬、精神療法、食事療法、漢方薬、はり治療、灸があった。しかし、治療薬として日常診療でよく用いられるラモセトロンやポリカルボフィル・カルシウムなどの治療効果に関するメタ解析はなされていなかった。今後、その解析実施が課題であると思われる。

## 文 献

- 1) 日山 亨, 吉原正治: 大学生における過敏性腸症候群の頻度 —文献のレビューから—。総合保健科学, 26: 79-83, 2010.
- 2) Lovell RM, Ford AC: Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 10: 712-721, 2012.
- 3) Adeyemo MA, Spiegel BMR, et al: Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? Aliment Pharmacol Ther 32: 738-755, 2010.
- 4) Lovell RM, Ford AC, et al: Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 107: 991-1000, 2012.
- 5) Ford CA, Marwaha A, et al: Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol 8: 401-409, 2010.
- 6) Lovell RM, Ford AC, et al: Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 107: 1793-1801, 2012.
- 7) Fond G, Loundou A, et al: Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 264: 651-660, 2014.

- 8) Bashashati M, Rezaei N, et al: Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 26: 1036-1048, 2014.
- 9) Zhang ZF, Duan ZJ, et al: The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies. *BMC Gastroenterol* 14: 23, 2014.
- 10) Rao SSC, Yu S: Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 41: 1256-1270, 2015.
- 11) Ford AC, Quigley EMM, et al: Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 109: 1547-1561, 2014.
- 12) Didari T, Mozaffari S, et al: Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 21: 3072-3084, 2015.
- 13) Tiequn B, Guanqun C, et al: Therapeutic effect of *Lactobacillus* in treating irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Intern Med* 54: 243-249, 2015.
- 14) Ford AC, Quigley EMM, et al: Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 109: 1350-1356, 2014.
- 15) Chao GQ, Zhang S: A meta-analysis of the therapeutic effects of amitriptyline for treating irritable bowel syndrome. *Intern Med* 52: 419-424, 2013.
- 16) Altayar O, Sharma V, et al: Psychological therapies in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Prac* 2015: 549308, 2015.
- 17) Li L, Xiong L, et al: Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *J Psychosom Res* 77: 1-12, 2014.
- 18) Lee HH, Choi YY, et al: the efficacy of hypnotherapy in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil* 20: 152-162, 2014.
- 19) Schaefer R, Klose P, et al. Efficacy, tolerability, and safety of hypnosis in adult irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 76: 389-398, 2014.
- 20) Li CY, Ain Mohd Tahir N, Et al: A systemic review of integrated traditional Chinese and Western medicine for managing irritable bowel syndrome. *Am J Chin Med* 43: 385-406, 2015.
- 21) Chao GQ, Zhang S: Effectiveness of acupuncture to treat irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 20: 1871-1877, 2014.
- 22) Manheimer E, Wieland LS, et al: Acupuncture for irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 107: 835-848, 2012.
- 23) Moxibustion in the management of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMC complement Altern Med* 13: 247, 2013.
- 24) Ford AC, Moayyedi P: Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 32: 144-158, 2010.
- 25) Fukudo S, Ida M, et al: Effect of ramosetron on stool consistency in male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 953-959, 2014.
- 26) Chiba T, Yamamoto K, et al: Long-term

efficacy and safety of ramosetron in the  
treatment of diarrhea-predominant irritable

bowel syndrome. Clin Exp Gastroenterol 6:  
123-128, 2013.