

トピックス

神経疾患と消化器疾患の臓器相関

三木さやか 佐藤めぐみ 榊原隆次

Summary

- Parkinson 病(PD)および Lewy 小体型認知症(DLB)では運動症状などをほとんど伴わず、便秘が初発症状となる Lewy 小体型便秘(LBC)が知られており、消化器科救急として偽性腸閉塞/麻痺性イレウスをきたす場合もある。
- LBC は腸管壁内(Auerbach)神経叢の変性・Lewy 小体の出現を反映しているものと思われる。一部、大脳黒質・青斑核の病変も関与していると考えられる。
- 早期介入の立場から、消化器内科と脳神経内科の協力が重要と思われる。

脳腸相関(brain-gut axis/interrelationship)の研究は、これまで精神科疾患(心身症/身体症状症)について、ストレスモデル動物を中心に精力的に行われてきた¹⁾。同様に、神経疾患が消化管機能障害を呈することがよく知られている。本稿では、Parkinson 病(Parkinson disease: PD)とその関連疾患である Lewy 小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)を中心に、神経疾患と消化器疾患の臓器相関について述べる。

PD と関連疾患

PD(黒質ドパミンニューロンの変性・ α シヌクレイン重合体陽性 Lewy 小体の出現を特徴とする)は、代表的な神経変性疾患であり、一般人口の0.1%にみられる²⁾。PDは、通常の脳MRI検査では異常がみられないが、最近、補助検査(心筋 metaiodobenzylguanidine(MIBG)シンチ

グラフィ、脳 dopamine transporter(DAT)シンチグラフィ)で容易に画像診断ができるようになってきた(図1, 2)。PDは振戦・歩行障害などの運動症状を呈する疾患であるが、近年PDの非運動症状が注目されている。非運動症状として認知/精神障害、睡眠/自律神経障害などがある。

PDの関連疾患としてDLBがあり、物忘れ外来を初診することが少なくない。PDの経過中に認知症症状が起こってきた場合にPD with dementia(PDD)の用語を用い、認知症症状が運動症状に先行して発症している場合はDLBの用語を用いる。DLBとPDDは、一つの疾患スペクトラムのなかでの認知障害や運動障害の時間的な出現順序や程度の違い、すなわち同じ疾患の表現型のバリエーションと考えられている。認知症は高齢者に多く、変性疾患としてのAlzheimer病は80歳代人口の33%にみられるとされる。一方、DLBは80歳代人口の8%に

キーワード：脳腸相関、精神科、Parkinson 病、腸管壁内神経叢、脳神経内科

みき さやか、さとう めぐみ：東邦大学医学部医学論文ユニット；さかきばら りゅうじ：東邦大学医療センター佐倉病院内科学神経内科

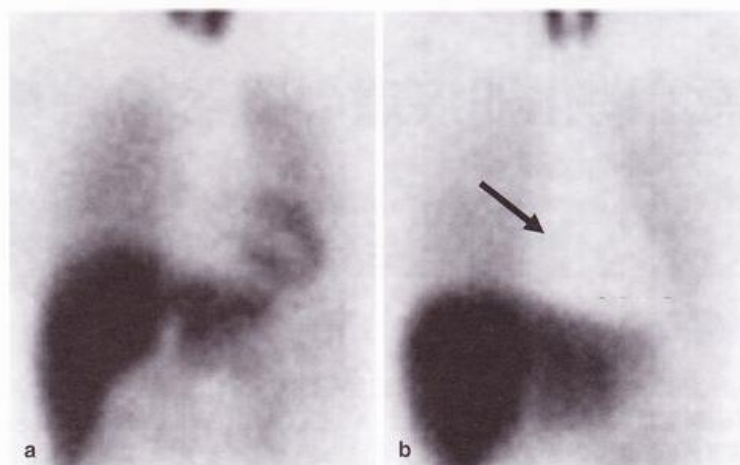


図1 Parkinson 病の画像検査(心筋 MIBG シンチグラフィ)

a : normal, HM ratio 3.50

b : peripheral noradrenergic denervation (arrow), HM ratio 1.12

HM ratio : the heart to mediastinum ratio, normal > 2.0

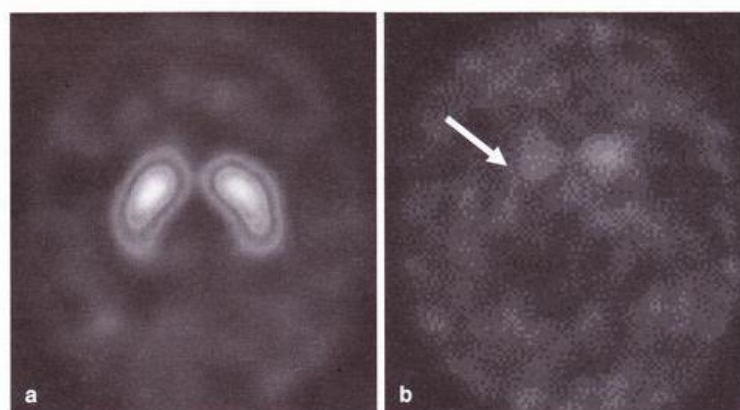


図2 Parkinson 病の画像検査(脳 DAT シンチグラフィ)

a : normal, SBR 4.80

b : central dopaminergic denervation (arrow), SBR 0.12

SBR : the specific binding ratio, normal > 3.0

みられるともいわれ、まれな疾患ではない。

さらに、PDの関連疾患として純粹自律神経不全症(pure autonomic failure : PAF, 起立性低血圧をきたす)、Lewy小体型便秘(Lewy body constipation : LBC, 便秘とレム睡眠行動異常をきたす)³⁾があり、それぞれ循環器内科、消化器内科を初診することが少なくない。LBCの機序として、腸管壁内(Auerbach)神経叢の

変性・Lewy小体の出現が報告されている。消化管の機能障害は、レボドパ吸収を低下させ悪性症候群をきたしたり、麻痺性イレウス(偽性腸閉塞)・腸重積・腸捻転・宿便潰瘍で救急受診をすることもある^{4,5)}。

PD・DLBの消化管症状

PD・DLBでは、上部消化管症候(胃もたれ、胃食道逆流)が30%、下部消化管症候(便秘:週3回未満または排便困難のあるもの)が70%程度にみられ、麻痺性イレウスなどで緊急入院をする場合もある(PD患者の2.4%にみられる)。このうちPDとDLBを比較すると、胃排出能低下はPDよりもDLBのほうが高度であった。胃排出能低下は、レボドパの吸収遅延と相関する。DLBの運動症状は一般にレボドパ抵抗性であり、消化管運動低下がその一因とも考えられている。

PD・DLB患者のLewy小体病理は、脳よりも腸管に先行してみられることが最近明らかになってきた。その機序として、以下のことが報告されている。

- ① Honolulu Heart Program Studyの結果、排便が1日2回以上と1日1回未満の患者を比較すると、後者でPDの発症リスクが4倍高かった。すなわち、便秘が、将来の運動症状発症につながる可能性があり、その期間は10~20年以上とされた⁶⁾。
- ② PDのLewy小体病理は、運動に関わる黒質よりも、自律神経に関わる迷走神経背側運動核に先にみられる。
- ③ 臨床疫学によれば、環境毒素(殺虫剤など)に曝露されることより腸管細菌叢(microbiota)が変化し、腸管神経叢にLewy小体病理をきたす可能性が推定された⁷⁾。ゲノムワイド関連解析やmicroRNA解析によれば、GTPシクロヒドロラーゼI(ロテノン、パラコート)などの物質が環境毒素とPD病理の両者に関わる物質として注目される。PDの腸管細菌叢の変化として、*Akkermansia*の増加と*Faecalibacterium*および*Roseburia*の減少が知られている⁸⁾。ただし、これらの変化は特発性便秘症患者でも観察されている。
- ④ 腸管神経叢の α シヌクレイン重合体はプリ

オン類似の神経感染性を有し、交感神経(胸腰髄の交感神経幹)や副交感神経(迷走神経、骨盤神経および脊髄)を経由して、上行性に脳幹部に到達すると想定された^{9,10)}。迷走神経の中等度障害は、 α シヌクレインの消化管から脳への順行性伝搬、逆行性伝搬を促進する。

そのような超早期患者の診断が可能かという点について、最近の報告では、神経画像で診断された18名のLBCを経過観察した結果、5名がPD/DLBに移行したと報告され、神経画像のなかでは脳DATシンチグラフィよりも心筋MIBGシンチグラフィの陽性率が高かった。

病態生理と検査

消化管運動は、腸管壁内神経叢により主に調節されており、副交感神経アセチルコリン(M3受容体)による収縮は、セロトニン(5-HT₄)による促進、ドパミン(D₂)による抑制を受け(ノックアウトマウスによる研究)、中枢神経による調節も受けている。PD/DLB患者の上部消化管は、胃排出能(gastric emptying test)の遅延、胃電図(electrogastrogram)の異常が高頻度に見られる。下部消化管では、大腸通過時間(colonic transit time: CTT)延長(通過遅延型便秘)、直腸肛門ビデオモノメトリー⁴⁾での直腸固有収縮低下・腹圧低下・排便時の奇異性括約筋収縮(paradoxical sphincter contraction on defecation: PSD, アニスムス)(直腸肛門型便秘)が高頻度に見られる⁴⁾。これらは、主に腸管神経叢Lewy小体病理に由来すると思われる。腹圧低下・PSDには中枢病変も関与していると思われる⁴⁾。さらにPDでは、消化管ホルモンであるグレリンの低下もみられる。

PD・DLBの消化管症状の治療

消化管症状は、PD・DLBの予後を増悪させ

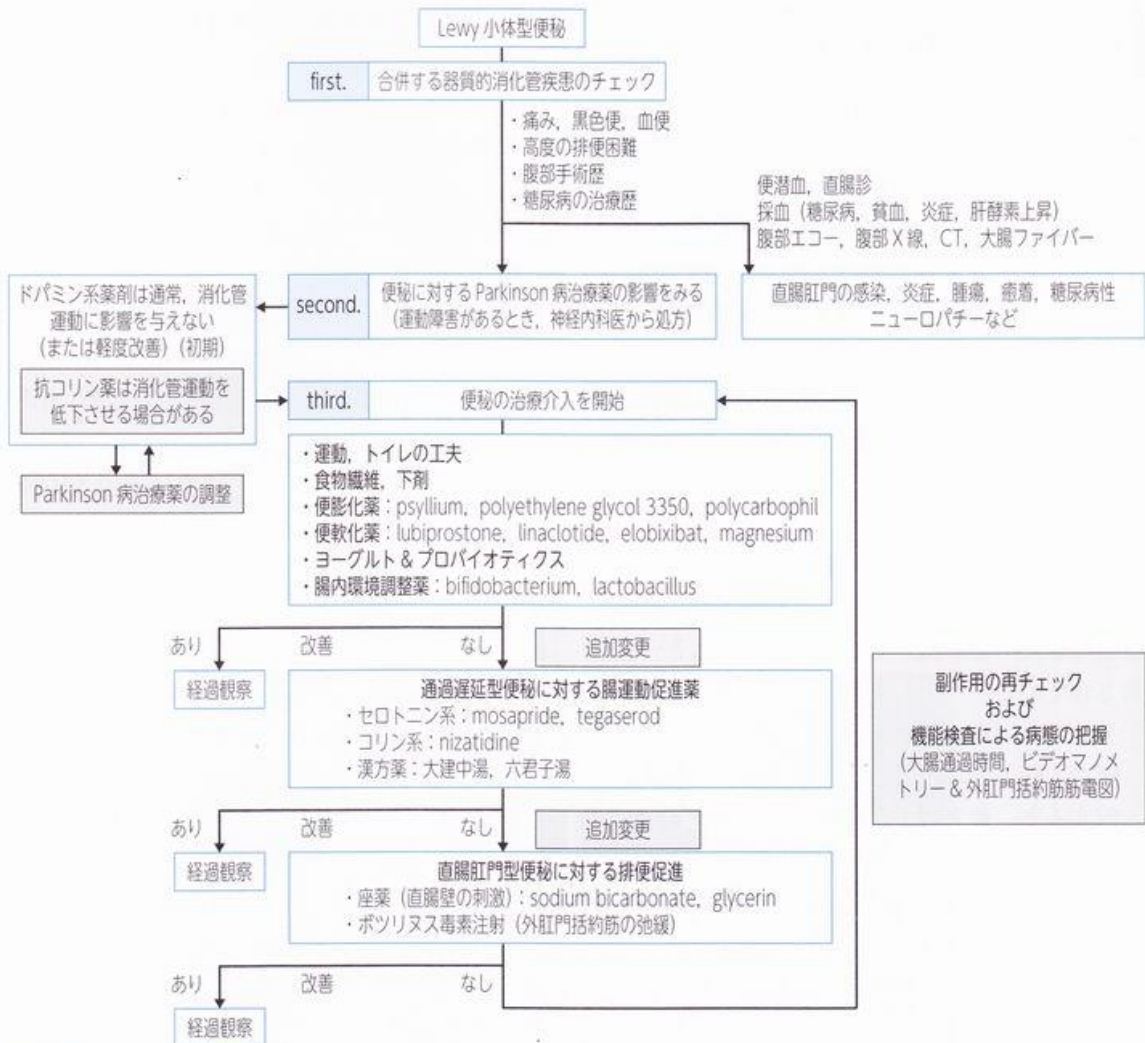


図2 Lewy小体型便秘とPD・DLBの消化管症状の治療

ることが知られるようになり、これはおそらく消化管運動低下に伴うイレウス、運動症状の薬剤不応(delayed-on, no-onともいう)、悪性症候群などを反映するものと思われる。PD・DLBの消化管症状の治療は、一般の便秘治療に準じ、緊急受診を最小限とすることが重要と思われる。治療の流れを図2に示す。便秘症患者のなかでLBCを疑う症状として、レム睡眠行動異常(大人の寝言ともいわれる。夜半、本来抑制されている筋緊張が抑制されず、夢の体験と同時に大声を出したり四肢を振り回したりするも

の)、前頭葉症状(身勝手/抑制がとれた性格変化、ボーとしている)などがあげられる。

まず、合併する器質的消化管疾患のチェックを行う。次に、運動症状がある場合、運動症状に対するレボドパなどの治療で便秘が改善するかをみるとよい。レボドパなどは中枢性に消化管運動を改善する場合がある(深部脳刺激療法は胃排出能を改善させる)。抗コリン薬は消化管運動を低下させる懸念があるため勧められない。これらが十分でない場合、まず運動、トイレの工夫を行う。次に、便膨化薬(腸管壁を伸展

し腸運動を促進する：psyllium, polyethylene glycol 3350, polycarbophil など), 便軟化薬 (lubiprostone, linaclotide, elobixibat, magnesium など), ヨーグルトおよび腸内環境調整薬 (プロバイオティクス) を投与するとよい。

これらが十分でない場合, 通過遅延型便秘に対して胃腸運動促進薬(プロカイネティクス, アセチルコリン(Ach)系の nizatidine, セロトニン 5-HT₄系の mosapride, 漢方薬の六君子湯, 大建中湯など)を, 直腸肛門型便秘に対して排便反射を促す目的で lecithin/炭酸座薬, glycerin 浣腸などを使用する。PSD(アニスムス)に対して, 欧米ではボツリヌス毒素注射が行われている。

おわりに

神経疾患と消化器疾患の臓器相関について, PD とその関連疾患である DLB を中心に述べた。中枢と消化管との関連について, 神経疾患での報告はまだ少なく, 今後の研究が期待される。とくに LBC は, 消化器内科を初診することが少なくないと思われ, 早期介入の立場から, 消化器内科と脳神経内科の協力が重要と思われ

る。

文献

- 1) 福土 審, 本郷道夫: ストレス下の脳腸相関における分子機構: ストレス蛋白の遺伝子発現から, 心身医 36: 235-239, 1996
- 2) Postuma RB et al: MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30: 1591-1601, 2015
- 3) Sakakibara R et al: Lewy body constipation. *J Anus Rectum Colon* 3: 10-17, 2019
- 4) 榑原隆次ほか: 消化管系自律神経機能検査レビュー, 自律神経機能検査, 第5版, 日本自律神経学会(編), 文光堂, 東京, p342-344, 2015
- 5) 榑原隆次, 福土 審(編著): 神経・精神疾患による消化管障害ベッドサイドマニュアル, 中外医学社, 東京, 2019
- 6) Abbott RD et al: Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 57: 456-462, 2001
- 7) Yan D et al: Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: dose-response meta-analysis of observational studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 96: 57-63, 2018
- 8) Nishiwaki H et al: Meta-analysis of gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 35: 1626-1635, 2020
- 9) Pan-Montojo F et al: Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS One* 5: e8762, 2010
- 10) Svensson E et al: Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 78: 522-529, 2015

消化器 Minds の作成マニュアルに準拠し, 臨床上の疑問を CQ, BQ, FRQ に分けて記載



機能性消化管疾患診療ガイドライン2021 —機能性ディスぺプシア(FD) 改訂第2版

南江堂
最新刊

編集 日本消化器病学会

機能性ディスぺプシア (FD) 診療における, 概念・定義・疫学, 病態, 診断, 治療, 予後・合併症等について, エビデンスに基づき現時点の標準的な指針を示す。

■ B5判・112頁 2021.4. 定価 3,300円 (本体 3,000円+税 10%) ISBN978-4-524-22743-3

nankodo

詳細情報 (序文, 目次, サンプルページ, 書評) を弊社 Web (www.nankodo.co.jp) でご案内しております。ぜひご覧ください。